

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
11 janvier 2001 (11.01.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/02373 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>:  
C07D 243/04, A61K 31/55, C07D 487/04, 513/04,  
401/12, 405/12, 413/12, 513/14, 409/12 // (C07D 487/04,  
243:00, 235:00) (C07D 513/04, 277:00, 243:00)

(FR). AUSSEIL, Frédéric [FR/FR]; Le Musset Bâtiment  
C - App. 26, 2, impasse de la Terrasse, F-31500 Toulouse  
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/EP00/06230

(74) Représentant commun: MERCK PATENT GMBH;  
D-64271 Darmstadt (DE).

(22) Date de dépôt international: 4 juillet 2000 (04.07.2000)

(81) États désignés (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA,  
BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS,  
JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, MN, MW, MX, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/08714 6 juillet 1999 (06.07.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):  
MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse  
250, D-64293 Darmstadt (DE).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): BERTH-  
ELON, Jean-Jacques [FR/FR]; 8, rue du Panorama,  
F-69005 Lyon (FR). GUERRIER, Daniel [FR/FR];  
35C, route de Charly, F-69230 Saint Genis Laval (FR).  
BRUNET, Michel [FR/FR]; 17, allée des Bleuets, F-69780  
Toussieu (FR). ZEILLER, Jean-Jacques [FR/FR]; 25,  
rue Laurent Carle, F-69008 Lyon (FR). CONTARD,  
Francis [FR/FR]; 29, rue Roger Bréchan, F-69003 Lyon

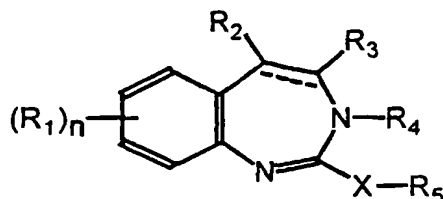
Publiée:

- Avec rapport de recherche internationale.
- Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: DIHYDROBENZODIAZEPINS AND THEIR USE FOR TREATING DYSLIPIDEMIA

(54) Titre: DIHYDROBENZODIAZEPINES ET LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DE DYSLIPIDEMIES



(I)

(57) Abstract: The invention concerns a benzodiazepin derivative of formula (I) and their use for treating dyslipidemia, atherosclerosis, diabetes and its complications.

(57) Abrégé: La présente invention concerne un dérivé de benzodiazépine de formule (I) dans le traitement de dyslipidémies, de l'athérosclérose, du diabète et de ses complications.

WO 01/02373 A1

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

## DIHYDROBENZODIAZEPINES ET LEUR UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DE DYSLIPIDEMIES

La présente invention concerne des dihydrobenzodiazépines utilisables  
5 dans le traitement de dyslipidémies, de l'athérosclérose, du diabète et de ses complications.

La maladie cardiovasculaire demeure dans la plupart des pays une des principales maladies et la principale cause de mortalité. Environ un tiers des hommes développent une maladie cardiovasculaire majeure avant l'âge de 60  
10 ans, les femmes présentent un risque inférieur (rapport 1 à 10). Avec la vieillesse (après 65 ans, les femmes deviennent aussi vulnérables aux maladies cardiovasculaires que les hommes), cette maladie prend encore de l'ampleur. Les maladies vasculaires comme la maladie coronaire, l'accident vasculaire cérébral, la resténose et la maladie vasculaire périphérique  
15 demeurent la première cause de mortalité et de handicap à travers le monde.

Tandis que le régime alimentaire et le style de vie peuvent accélérer le développement de maladies cardiovasculaires, une prédisposition génétique conduisant à des dyslipidémies est un facteur significatif dans les accidents cardiovasculaires et les décès. Le développement de l'athérosclérose semble  
20 être relié principalement à la dyslipidémie, ce qui signifie des niveaux anormaux de lipoprotéines dans le plasma sanguin. Cette dysfonction est particulièrement évidente dans la maladie coronaire, le diabète et l'obésité.

Le concept destiné à expliquer le développement de l'athérosclérose a été principalement orienté sur le métabolisme du cholestérol et sur le  
25 métabolisme des triglycérides.

Chez l'homme, l'hypertriglycéridémie est une atteinte relativement commune avec 10% des hommes de 35 à 39 ans présentant des concentrations plasmatiques supérieures à 250 mg/dl (LaRosa J.C., L.E. Chambless, M.H. Criqui, I.D. Frantz, C.J. Glueck, G. Heiss, and J.A. Morisson,  
30 1986. Circulation 73 : Suppl. 1.12-29.). Chez certains individus, la perturbation est d'origine génétique mais pour d'autres des causes secondaires, telles que la consommation excessive d'alcool, l'obésité, le diabète ou l'hypothyroïdisme, prédominant.

Les causes génétiques clairement identifiées de l'hypertriglycéridémie sont l'homozygotie pour des allèles dysfonctionnels de la LPL ou de l'apo CII [Fojo S.S., J.L. de Gennes, U. Beisiegel, G. Baggio, S.F. Stahlenhoef, J.D. Brunzell, and H.B. Brewer, Jr 1991. *Adv. Exp. Med. Biol.* 285 : 329-333 ;  
5 Brunzell, J.D. 1995. In the *Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. C. Scriver, A. Sly and D. Valle, editors. Mc Graw-Hill, Inc., New York. 1913-1932.]. Ces conditions ne surviennent cependant que dans un cas sur un million et sont considérées comme rares. Il existe des preuves, provenant d'études réalisées chez l'homme et chez des souris déficientes en LPL [Brunzell, J.D.  
10 1995. In the *Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed. C. Scriver, A. Sly and D. Valle, editors. Mc Graw-Hill, Inc., New York. 1913-1932 ; Coleman T., et al. 1995. *J. Biol. Chem.* 270 : 12518-12525 ; Aalto-Setälä K., Weinstock P.H., Bisgaier C.L., Lin Wu, Smith J.D. and Breslow J.L., 1996. *Journal of Lipid Research*, 37, 1802-1811] montrant que l'hétérozygotie pour un allèle  
15 dysfonctionnel de la LPL peut contribuer à l'hypertriglycéridémie avec toutefois une fréquence d'occurrence faible dans la population. La concentration plasmatique d'apolipoprotéine CIII (apo CIII), régulée par l'expression du gène apo CIII, associée ou non à une cause secondaire, peut être une nouvelle et plus fréquente cause de l'hypertriglycéridémie chez l'Homme [Weinstock P.H.,  
20 C.L. Bisgaier, K. Aalto-Setälä, H. Radner, R. Ramakrishnan, S. Levak-Frank, A.D. Essenburg, R. Zechner, and J.L. Breslow, 1995. *J.Clin. Invest.* 96 : 2555-2568].

L'apo CIII est un composant des lipoprotéines très basse densité (very low density lipoproteins ou VLDL), des chylomicrons et des lipoprotéines haute  
25 densité (high density lipoproteins ou HDL).

De nombreuses études montrent que l'apo CIII joue un rôle important dans le métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides (TGRL). Des études cliniques montrent une forte corrélation entre l'apo CIII plasmatique et la concentration en triglycérides [Schonfeld. G., P.K. George, J. Miller, P. Reilly,  
30 and J. Witztum, 1979. 28 : 1001-1010. ; Shoulders C.C., et al. 1991. *Atherosclerosis* 87 : 239-247 ; Le N-A., J.C. Gibson, and H.N. Ginsberg, 1988. *J. Lipid Res.* 29 : 669-677]. De plus, des études épidémiologiques montrent une association entre certains allèles de l'apo CIII et la concentration en

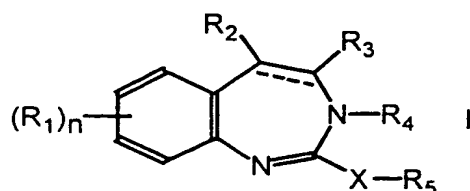
triglycérides [Rees A., J. Stocks, C.R. Sharpe, M.A. Vella, C.C. Shoulders, J. Katz, N.I. Jowett, F.E. Baralle, and D.J. Galton, 1985 J. Clin. Invest. 76 : 1090-1095 ; Aalto-Setälä, et al. 1987. Atherosclerosis 66 : 145-152 ; Tas, S. 1989. Clin. Chem. 35 : 256-259 ; Ordovas J.M. , et al. 1991. Atherosclerosis 87 : 75-86 ; Ahn, Y.I., et al. 1991. Hum. Hered 41 : 281-289 ; Zeng Q., M. Dammerman, Y. Takada, A. Matsunage, J.I. Breslow and J. Sasaki, 1994. Hum. Genet 95 : 371-375].

L'apo CIII a la capacité d'inhiber l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) [C.S. Wang, W.J. Mc Connathy, H.U. Kloer and P. Alaupovic, J. Clin. Invest., 75, 384 (1984)] et de diminuer l'élimination des "remnants" des lipoprotéines riches en triglycérides (TGRL) par la voie des récepteurs de l'apolipoprotéine E [F. Shelburne, J. Hanks, W. Meyers and S. Quarfordt, J. Clin. Invest., 65, 652 (1980) ; E. Windler and R.J. Havel, J. Lipid Res., 26, 556, (1985)]. Chez les patients déficients en apo CIII, le catabolisme des TGRL est accéléré [H. N. Ginsberg, N.A. Le, I.A. Goldberg, J.C. Gibson, A. Rubinstein, P. Wang-Iverson, R. Norum and W.V. Brown, J. Clin. Invest., 78, 1287 (1986)]. A l'inverse, la sur-expression de l'apo CIII humaine chez des souris transgéniques est associée à une hypertriglycémie sévère [Y. Ito, N. Azrolan, A. O'Connell, A. Walsh and J.L. Breslow, Science, 249, 790 (1990)].

Par ces mécanismes, l'apo CIII entraîne la réduction du catabolisme des TGRL conduisant à une hausse de la concentration en triglycérides. La réduction de la concentration plasmatique d'apo CIII apparaît donc d'un intérêt certain lorsque la baisse de la triglycémie est recherchée comme objectif thérapeutique chez des populations à risque.

Les composés de l'invention sont des dihydrobenzodiazépines capables de diminuer la sécrétion d'apo CIII.

Les composés de l'invention ont pour formule I:



dans laquelle

les pointillés indiquent la présence éventuelle d'une double liaison ;

$R_1$  représente  $(C_1-C_{18})$ alkyle éventuellement halogéné,  $(C_1-C_{18})$ alcoxy éventuellement halogéné, halogène, nitro, hydroxy ou  $(C_6-C_{10})$ aryle (éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement halogéné,  $(C_1-C_6)$ alcoxy éventuellement halogéné, halogène, nitro ou hydroxy) ;

$n$  représente 0, 1, 2, 3 ou 4 ;

$R_2$  et  $R_3$  représentent indépendamment l'un de l'autre hydrogène ;  $(C_1-C_{18})$ alkyle éventuellement halogéné ;  $(C_1-C_{18})$ alcoxy ;  $(C_6-C_{10})$ aryle ;  $(C_6-C_{10})$ aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle ; hétéroaryle ; hétéroaryl- $(C_1-C_6)$ alkyle ;  $(C_6-C_{10})$ aryloxy ;  $(C_6-C_{10})$ aryl- $(C_1-C_6)$ alcoxy ; hétéroaryloxy ; ou hétéroaryl- $(C_1-C_6)$ alcoxy ; dans lesquels hétéroaryle représente un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S, et, dans lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par halogène,  $(C_1-C_6)$ alcoxy éventuellement halogéné,  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement halogéné, nitro et hydroxy ;

$R_4$  représente hydrogène,  $(C_1-C_{18})$ alkyle ou  $(C_6-C_{10})$ aryle, ledit groupe aryle étant éventuellement substitué par halogène,  $(C_1-C_6)$ alcoxy éventuellement halogéné,  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement halogéné, nitro ou hydroxy ;

$X$  représente S, O ou -NT où T représente un atome d'hydrogène,  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_6-C_{10})$ aryle,  $(C_6-C_{10})$ aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_6-C_{10})$  arylcarbonyle ;

$R_5$  représente  $(C_1-C_{18})$ alkyle ; hydroxy- $(C_1-C_{18})$ alkyle ;  $(C_6-C_{10})$ aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle ;  $(C_3-C_8)$ cycloalkyle- $(C_1-C_6)$ alkyle ;  $(C_5-C_8)$ cycloalcényle- $(C_1-C_6)$ alkyle ; isoxazolyl- $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ; un groupe  $-CH_2-CR_a=CR_bR_c$  dans lequel  $R_a$ ,  $R_b$  et  $R_c$  sont indépendamment choisis parmi  $(C_1-C_{18})$ alkyle,  $(C_2-C_{18})$ alcényle, hydrogène et  $(C_6-C_{10})$ aryle ; un groupe  $-CH_2-CO-Z$  où Z représente  $(C_1-C_{18})$ alkyle,  $(C_1-C_6)$ alcoxycarbonyle,  $(C_6-C_{10})$ aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_6-C_{10})$ aryle éventuellement condensé à un hétérocycle aromatique ou insaturé de 5 à 7 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S ; ou hétéroaryle de 5 à 7 chaînons présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et

S; les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, nitro, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxyphosphoryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle (éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, nitro ou hydroxy) ;

ou bien R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>- dans lequel CR<sub>6</sub> est relié à X et dans lequel :

R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ; (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle ; carboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy-carbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; hétéroaryle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; et hétéroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; dans lesquels hétéroaryle représente un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S et dans lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, hydroxy, nitro, halogène ou di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxyphosphoryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ; hydroxy ; di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ; carboxy ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxycarbonyl ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle ; hétéroaryle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; ou hétéroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; dans lesquels hétéroaryle représente un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S et dans lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par halogène, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, carboxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxycarbonyl, nitro, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxyphosphoryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle (celui-ci étant éventuellement substitué par hydroxy, nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement halogéné ou halogène) ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle condensé à un hétérocycle aromatique ou insaturé de 5 à 7 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S ;

ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble une chaîne alkylène en C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> éventuellement interrompue par un atome d'azote lequel est éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle , (les

parties aryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène, nitro, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement halogéné).

Il doit être entendu que les composés de formule I dans laquelle X = S ;  
5 n = 0 ; R<sub>2</sub> représente méthyle et R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ; R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>- dans lequel CR<sub>6</sub> est relié à X, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ou bien R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe propyle et R<sub>7</sub> est un groupe phényle éventuellement substitué par -OCH<sub>3</sub> ou un groupe hydroxy, sont exclus du  
10 cadre de l'invention.

Les sels pharmaceutiquement acceptables avec des acides ou des bases des composés de formule I font également partie de l'invention.

J. Heterocycl. Chem. 1969, 6 (4), 491 décrit des dérivés de benzodiazépine présentant une structure analogue à celle du tétramisole  
15 (chlorhydrate de DL-2,3,5,6-tétrahydro-6-phénylimidazo[2,1-b]thiazole) lequel est un puissant agent anthelmintique. Parmi ces composés, ceux dont la structure répond à la formule I ci-dessus ont été exclus, par disclaimer du cadre de l'invention.

L'invention vise, non seulement les composés de formule I, mais  
20 également leurs sels.

Lorsque le composé de formule I comprend une fonction acide, et par exemple une fonction carboxylique, celui-ci peut former un sel avec une base minérale ou organique.

A titre d'exemple de sels avec des bases organiques ou minérales, on  
25 peut citer les sels formés avec des métaux et notamment des métaux alcalins, alcalino-terreux et de transition (tels que le sodium, le potassium, le calcium, le magnésium, l'aluminium), ou avec des bases comme l'ammoniac ou des amines secondaires ou tertiaires (telles que la diéthylamine, la triéthylamine, la pipéridine, la pipérazine, la morpholine) ou avec des acides aminés basiques,  
30 ou avec des osamines (telles que la méglumine) ou avec des amino alcools (tels que le 3-amino-butanol et le 2-aminoéthanol).



Lorsque le composé de formule I comprend une fonction basique, et par exemple un atome d'azote, celui-ci peut former un sel avec un acide organique ou minéral.

5 Les sels avec des acides organiques ou minéraux sont par exemple les chlorhydrate, bromhydrate, sulfate, hydrogénosulfate, dihydrogénophosphate, citrate, maléate, fumarate, 2-naphtalènesulfonate et paratoluène sulfonate.

L'invention couvre également les sels permettant une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule I tels que l'acide picrique, 10 l'acide oxalique ou un acide optiquement actif, par exemple l'acide tartrique, l'acide dibenzoyltartrique, l'acide mandélique ou l'acide camphosulfonique.

La formule I englobe tous les types d'isomères géométriques et de stéréoisomères des composés de formule I.

Selon l'invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné 15 linéaire ou ramifié comportant de préférence de 1 à 18 atomes de carbone, mieux encore de 1 à 12 atomes de carbone, par exemple de 1 à 10 et notamment de 1 à 6. Des exemples en sont notamment les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tert-butyle, isobutyle, pentyle, hexyle, heptyle, octyle, nonyle, décyle, undécyle, dodécyle, tridécyle, tétradécyle, 20 pentadécyle, hexadécyle, heptadécyle ou octadécyle.

Le terme "alcoxy" désigne un groupe alkyle tel que défini ci-dessus lié à un atome d'oxygène. Des exemples en sont les radicaux méthoxy, éthoxy, isopropyloxy, butoxy et hexyloxy.

Par "éventuellement halogéné", on entend éventuellement substitué par 25 un ou plusieurs atomes d'halogène.

Lorsque le groupe alkyle est éventuellement halogéné, on préfère qu'il représente perfluoroalkyle et notamment pentafluoroéthyle ou trifluorométhyle.

Lorsque le groupe alcoxy est halogéné, on préfère qu'il représente -O-CHF<sub>2</sub> ou qu'il soit perfluoré. Des exemples de radicaux perfluorés sont 30 -OCF<sub>3</sub> et -O-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>.

Par groupe alkylène, on entend des groupes alkylène linéaires ou ramifiés, c'est-à-dire des radicaux bivalents qui sont des chaînes alkyle bivalentes linéaires ou ramifiées.

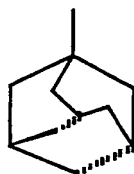
Le terme "cycloalkyle" désigne des groupements hydrocarbonés saturés qui peuvent être mono- ou polycycliques et comprennent préférablement de 3 à 18 atomes de carbone, mieux encore de 3 à 12 atomes de carbone, par exemple de 3 à 8.

5 Les groupes cycloalkyle polycycliques sont constitués de monocycles condensés deux à deux (par exemple orthocondensés ou péricondensés), c'est-à-dire présentant au moins deux à deux, deux atomes de carbone en commun.

On préfère plus particulièrement les groupements cycloalkyle monocycliques tels que cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, 10 cycloheptyle, cyclooctyle, cyclononyle, cyclodécyle, cycloundécyle et cyclododécyle.

Parmi les cycloalkyle polycycliques, on peut citer adamantyle, norbornyle ou le groupe de formule :

15



Par "cycloalcényle", on entend selon l'invention un groupe cycloalkyle tel 20 que défini ci-dessus, présentant une ou plusieurs doubles liaisons, de préférence une double liaison.

Par "halogène" on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par "alcényle", on entend une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée 25 comprenant une ou plusieurs doubles liaisons. Des exemples de groupes alcényle particulièrement préférés sont les groupes alcényle portant une seule double liaison tels que  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ , vinyle ou allyle.

Le terme "aryle" représente un groupement hydrocarboné mono- ou polyclique aromatique comprenant préférablement de 6 à 18 atomes de 30 carbone, par exemple de 6 à 14 atomes de carbone, notamment de 6 à 10 atomes de carbone.

Chaque groupe aryle polycyclique comprend deux ou plusieurs noyaux aromatiques monocycliques, condensés deux à deux, c'est-à-dire présentant deux à deux au moins deux atomes de carbone en commun.

Des exemples préférés de groupes aromatiques polycycliques sont les groupes bicycliques, tricycliques et tétracycliques.

Parmi ceux-ci, on peut mentionner les groupes phényle, naphthyle, anthryle, phénanthryle, pyrényle, chrysényle et naphtacényle.

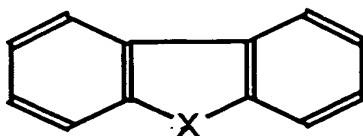
Le terme hétéroaryle désigne un radical mono- ou polycyclique aromatique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N, S ou P. Préférentiellement, l'hétéroaryle comprend 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi O, N et S.

Lorsque le radical est un radical aromatique polycyclique, celui-ci est constitué de deux ou plusieurs noyaux monocycliques aromatiques condensés deux à deux, chaque noyau monocyclique comportant ou non un ou plusieurs hétéroatomes endocycliques.

De préférence, le radical hétéroaryle polycyclique est bicyclique ou tricyclique.

Avantageusement, le groupe hétéroaryle monocyclique et les noyaux monocycliques formant l'hétéroaryle polycyclique sont constitués de 5 à 7 chaînons. Des exemples d'hétéroaryle monocycliques sont les groupes furyle, thiényle, pyrrolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, imidazolyle, pyrazolyle, oxadiazolyle, triazolyle, thiadiazolyle, pyridyle, pyridazinyle, pyrazinyle et triazinyle.

Des exemples d'hétéroaryle polycycliques sont indolizine, indole, isoindole, benzofurane, benzothiophène, indazole, benzimidazole, benzothiazole, purine, quinolizine, quinoline, isoquinoline, cinnoline, phtalazine, quinazoline, quinoxaline, naphthyridine, ptéridine, pyrazolotriazine, thiazolopyrimidine, pyrazolopyrimidine, carbazole, acridine, phénazine, phénothiazine, phénoxazine ou le groupe de formule :



où X est O ou S.

Un exemple d'hétéroaryle est (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle condensé à un hétérocycle aromatique tel qu'un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S.

5 Par hétérocycle saturé ou insaturé, on entend un groupe mono- ou polycyclique comprenant un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, N, S et P. On préfère que l'hétérocycle comprenne un à trois hétéroatomes choisis parmi O, N et S. Lorsque l'hétérocycle est polycyclique, il comprend deux ou plusieurs noyaux monocycliques saturés ou insaturés comportant  
10 préférablement de 5 à 7 chaînons, condensés deux à deux.

Lorsque l'hétérocycle est monocyclique, il comporte 5 à 7 chaînons.

Parmi les hétérocycles polycycliques, on préfère les hétérocycliques bicycliques ou tricycliques.

Des exemples d'hétérocycles saturés sont le tétrahydrofurane, le  
15 tétrahydrothiophène, le tétrahydropyrrole, le tétrahydrooxazole, le dioxolane, le tétrahydrothiazole, le tétrahydroimidazole, le tétrahydropyrazole, le tétrahydroisoxazole, le tétrahydroisothiazole, le tétrahydrooxadiazole, le tétrahydrotriazole, le tétrahydrothiadiazole, la pipéridine, le dioxane, la morpholine, le dithiane, la thiomorpholine, la pipérazine, le trithiane.

20 On peut également citer parmi les hétérocycles saturés, les dérivés saturés des hétéroaryles polycycliques énumérés ci-dessus à titre de radicaux préférés.

Des exemples d'hétérocycles insaturés sont les dérivés insaturés des hétérocycles saturés mentionnés ci-dessus ainsi que les dérivés insaturés des  
25 hétéroaryles mentionnés ci-dessus.

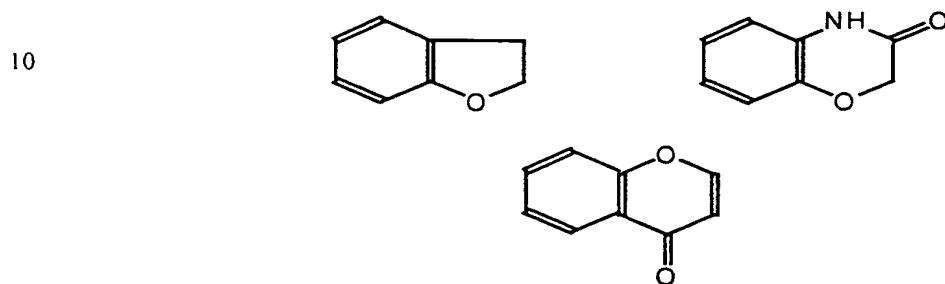
Par hétérocycle insaturé, on entend un hétérocycle non aromatique comprenant une ou plusieurs insaturations de type éthylénique.

De préférence l'hétérocycle insaturé comprend une seule double liaison. Des exemples préférés d'hétérocycles insaturés sont dihydrofuryle,  
30 dihydrothiényle, dihydropyrroyle, pyrrolinyle, oxazolinyle, thiazolinyle, imidazolinyle, pyrazolinyle, isoxazolinyle, isothiazolinyle, oxadiazolinyle, pyranyle et les dérivés mono- insaturés de la pipéridine, du dioxane, de la

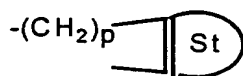
pipérazine, du trithiane, de la morpholine, du dithiane, de la thiomorpholine, ainsi que tétrahydropyridazinyle, tétrahydropyrimidinyle, et tétrahydrotriazinyle.

Lorsque Z ou R<sub>7</sub> comprend ou représente (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryle éventuellement condensé à un hétérocycle insaturé éventuellement substitué par oxo, l'hétérocycle insaturé présente préféablement au moins une seule insaturation en commun avec le groupe aryle.

Des exemples de tels groupes aryle condensé à un hétérocycle insaturé sont notamment :



15 Lorsque Z ou R<sub>7</sub> comprend un groupe de formule :



on préfère que p représente 0 ou 1 et St représente phényle.

20 Préféablement, les extrémités 1 et 2 de ce radical sont rattachées sur deux atomes de carbone adjacents de ladite partie aryle, hétérocycle, cycloalkyle ou hétéroaryle. De manière préférée, St représente phényle. A titre d'exemple on peut mentionner le radical Z de formule :



de l'exemple 133 ci-après ; et le radical R<sub>7</sub> de formule :



de l'exemple 119 ci-après.

Selon l'invention, l'expression "éventuellement substitué par" signifie généralement "éventuellement substitué par un ou plusieurs des radicaux cités".

A titre d'exemple, lorsque  $R_1$  représente ( $C_6$ - $C_{10}$ ) aryle, le groupe aryle  
5 est éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi :

- ( $C_1$ - $C_6$ ) alkyle éventuellement halogéné ;
- ( $C_1$ - $C_6$ ) alcoxy ;
- halogène ;
- nitro ; et
- 10 - hydroxy.

Néanmoins, le nombre de substituants est limité par le nombre possible de substitutions.

Ainsi, lorsque  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble une chaîne alkylène interrompue par un atome d'azote, celui-ci ne peut-être substitué que par un  
15 seul radical choisi parmi alkyle, aryle et arylalkyle.

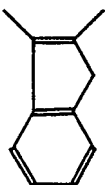
Un premier groupe des composés de l'invention est constitué des dérivés bicycliques dans lesquels  $R_4$  et  $R_5$  ne forment pas ensemble le groupe  $-CR_6=CR_7-$ .

Un second groupe des composés de l'invention est constitué des  
20 dérivés tricycliques dans lesquels  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble le groupe  $-CR_6=CR_7-$ , étant entendu que  $R_6$  et  $R_7$  ne forment pas ensemble une chaîne alkylène éventuellement interrompue par un atome d'azote.

Un troisième groupe des composés de l'invention est constitué des dérivés tétracycliques dans lesquels  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble le  
25 groupe  $-CR_6=CR_7-$  où  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble une chaîne alkylène éventuellement interrompue par un atome d'azote.

Lorsque  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble une chaîne alkylène éventuellement interrompue par un atome d'azote, le cycle formé par  $CR_6=CR_7$  peut être condensé à un groupe ( $C_6$ - $C_{18}$ )aryle éventuellement substitué par un ou  
30 plusieurs groupes Su.

De manière préférée,  $CR_6=CR_7$  forme le groupe :



Selon l'invention, un premier groupe de composés préférés (groupe 1) est constitué des composés de formule I dans laquelle X représente -NT où T est tel que défini ci-dessus et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble -CR<sub>6</sub> = CR<sub>7</sub>-

Parmi ces composés on préfère ceux dans lesquels R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ; et R<sub>7</sub> représente hydroxyle ; ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryle éventuellement substitué par halogène, nitro, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle éventuellement halogéné ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxy.

Tout particulièrement R<sub>7</sub> est choisi parmi hydroxy et phényle.

Des significations préférées de T sont un atome d'hydrogène et (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, par exemple méthyle.

Un second groupe de composés préférés (groupe 2) est constitué des composés de formule I dans laquelle X représente S ;

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ;

R<sub>5</sub> représente -CH<sub>2</sub>-CR<sub>a</sub>=CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub> où R<sub>a</sub> est un atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle, R<sub>b</sub> est (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou un atome d'hydrogène et R<sub>c</sub> représente un atome d'hydrogène ou (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alcényle ; un groupe -CH<sub>2</sub>-CO-Z où Z représente (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, hétéroaryle de 5 à 6 chaînons ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle éventuellement condensé à un hétérocycle aromatique ou insaturé de 5 à 7 chaînons ; les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, nitro ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle (éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement halogéné ou nitro) ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalcényle-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; ou isoxazolyle-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;

ou bien R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>- dans lequel

R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle (éventuellement substitué par halogène, hydroxy, nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy), carboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, ou bien (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; et

R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ; hydroxy ; di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxycarbonyl ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle ; hétéroaryle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux

étant éventuellement substituées par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxycarbonyle, halogène, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle, (ce dernier étant éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou nitro) ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle condensé à un hétérocycle aromatique ou insaturé de 5 à 7 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S) ; ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble une chaîne alkylène interrompue par un atome d'azote éventuellement substitué par (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle dans lequel la partie aryle est éventuellement substituée par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, hydroxy ou nitro.

Parmi ces composés on préfère notamment ceux dans lesquels l'un ou plusieurs des substituants R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont définis comme suit :

- R<sub>5</sub> représente -CH<sub>2</sub>-CR<sub>a</sub> = CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub> où R<sub>a</sub> est (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, phényle ou un atome d'hydrogène, R<sub>b</sub> est (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ou un atome d'hydrogène, et R<sub>c</sub> représente un atome d'hydrogène ou (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>) alcényle monoinsaturé ; un groupe

-CH<sub>2</sub> COZ où Z représente (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) alkyle, benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxycarbonyle, phényle (éventuellement substitué par phényle ou hydroxy), naphtyle, phényle condensé à dihydrofuryle, à dihydrothiényl ou à dihydropyrrolyl, furyle, thiényl ou pyrrolyl ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ; hydroxy -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ; benzyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cycloalcényle -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ; ou isoxazolyl -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ;

- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble -CR<sub>6</sub> = CR<sub>7</sub> - dans lequel l'un de R<sub>6</sub> ou R<sub>7</sub>, ou les deux sont tels que définis ci-dessous en (i), (ii) ou (iii) :

(i) R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ; phényle éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, hydroxy ou nitro ; carboxy -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ; ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxycarbonyl -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ;

(ii) R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ; hydroxy ; di (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) alkyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxycarbonyle ; naphtyle ; phényle éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxycarbonyle, hydroxy, phényle (lui-même éventuellement substitué par halogène, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)



alcoxycarbonyle ou nitro) ou phényle condensé à dihydrofuryle, dihydrothiényle ou dihydropyrrolyle ; pyridyle ; furyle ; thiényle ; pyrrolyle ; ou benzyle ;

(iii) R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble une chaîne alkylène interrompue par un atome d'azote éventuellement substitué par phényl -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle dans lequel la partie alkyle est éventuellement substituée par halogène.

Parmi les composés préférés des groupes 1 et 2, on préfère que l'un au moins de n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, et R<sub>3</sub> soit tel que défini ci-dessous :

- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ;
- R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) aryle éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle éventuellement halogéné, nitro ou hydroxy ;
- R<sub>1</sub> représente un atome d'halogène ;
- n représente 0, 1 ou 2, mieux encore n représente 0 ou 1. Plus préférablement n est 0.

Les composés des exemples 1 à 67 ci-après sont préférés.

Parmi ces composés, on préfère tout particulièrement les :

3-(biphényl-4-yl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine  
(exemple 4);

3-(2-furyl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine (exemple 43);

3-[4-(éthoxy-carbonyl)phényl]-5,6-dihydrothiazolo-[2,3-b]-1,3-benzodiazépine (exemple 36);

1-(2-furyl)-2-(4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazépine-2-ylsulfamyl)éthanone  
(exemple 14);

1-(biphényl-4-yl)-2-(4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazépine-2-ylsulfamyl)-  
éthanone (exemple 5);

3-(biphényl-3-yl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine  
(exemple 38);

1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-(4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazépine-2-ylsulfamyl)éthanone (exemple 29 );

3-(3,4-dihydroxyphényl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine  
(exemple 59) ; et

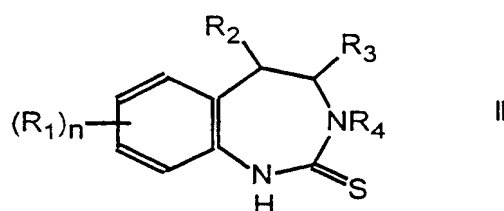
3-(biphényl-4-yl)-7-chloro-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine  
(exemple 66).

Les composés de formule I peuvent être préparés simplement en utilisant l'un des procédés ci-dessous.

- 5           **A) Cas des composés de formule I dans laquelle X représente S, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ne forment pas ensemble -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>- et les pointillés ne représentent rien.**

Ces composés peuvent être préparés simplement par réaction d'une thione de formule II :

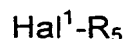
10



15

dans laquelle :

n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis ci-dessus pour la formule I avec un dérivé halogéné de formule III :



III

20

dans laquelle Hal<sup>1</sup> représente un atome d'halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl dans lequel la partie alkyle est éventuellement halogénée ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arylsulfonyl dans lequel la partie aryle est éventuellement substituée par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; et R<sub>5</sub> est tel que défini ci-dessus pour la formule I.

25

De façon avantageuse Hal<sup>1</sup> représente halogène, tosyl ou mésyle. La réaction est préférablement mise en oeuvre dans un solvant polaire, inerte vis-à-vis des réactifs.

Un solvant approprié est un éther linéaire ou cyclique tel que les éthers de dialkyle (éther de diéthyle, éther de diisopropyle) ou les éthers cycliques (tels que le tétrahydrofurane ou le dioxane) ou bien les polyéthers du type du diméthoxyéthane ou de l'éther diméthylque de diéthylèneglycol.

30

La température à laquelle est réalisée la réaction est généralement comprise entre -20 et 70° C, de préférence entre 0 et 50° C, mieux encore entre 15 et 35° C, par exemple à température ambiante.

Un cas particulier d'application de ce procédé est illustré ci-dessous pour la préparation des composés de formule I dans laquelle X représente S, R<sub>4</sub> est tel que défini ci-dessus et R<sub>5</sub> représente -CH<sub>2</sub>-CO-Z où Z est tel que défini ci-dessus pour la formule I.

Selon ce procédé, on fait réagir dans les mêmes conditions que ci-dessus une thione de formule II avec une α-halogénocétone de formule IVa :



où Z est tel que défini ci-dessus et Hal<sup>2</sup> représente un atome d'halogène. On préfère dans le cadre de ce mode de réalisation particulier, mettre en oeuvre des conditions réactionnelles douces telles que notamment une température comprise entre 0 et 60° C, de préférence entre 15 et 35° C.

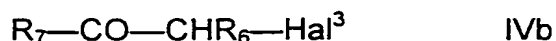
Lorsque les composés de formule I obtenus par mise en oeuvre du procédé A ci-dessus sont tels que R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène, la préparation des composés correspondants dans lesquels R<sub>4</sub> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle est facilement réalisée par alkylation au moyen d'un agent d'alkylation approprié.

Ainsi, on peut faire réagir le composé dans lequel R<sub>4</sub> = H avec un dérivé halogéné de formule générale R<sub>4</sub>-X où R<sub>4</sub> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle et X représente halogène, en présence d'une base.

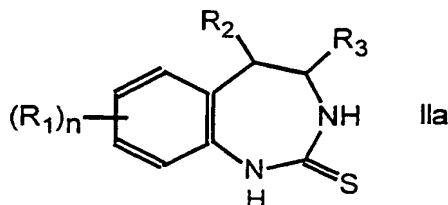
Des exemples de bases convenant particulièrement bien sont la triéthylamine, la N-méthylmorpholine, la 4-(N,N-diméthylamino)pyridine, la N,N-diéthylamine, les bases inorganiques de type hydroxyde de métal alcalin (NaOH, KOH), les carbonates de métal alcalin (NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) et les hydrures de métal alcalin tels que NaH.

**B) Cas des composés de formule I dans laquelle X représente S, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>- et les pointillés ne représentent rien.**

Ces composés peuvent être préparés selon l'invention, par réaction d'une α-halogénocétone de formule IVb :



dans laquelle R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis ci-dessus et Hal<sup>3</sup> représente un atome d'halogène, avec une thione de formule IIa :



10 dans laquelle  $R_1$ ,  $n$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis ci-dessus pour la formule I, dans un acide carboxylique aliphatique en  $C_2$ - $C_6$  en tant que solvant, à une température comprise entre 90 et 130° C.

Les conditions exactes de mise en oeuvre seront déterminées par l'homme du métier en fonction de la réactivité des composés en présence.

15 Comme exemple d'acide carboxylique, on peut citer l'acide acétique, l'acide propionique, l'acide butyrique, l'acide pivalique, et l'acide valérique.

Il est possible, dans le cadre de l'invention, d'opérer en présence d'un mélange de solvants incluant un ou plusieurs acides carboxyliques aliphatiques et éventuellement un ou plusieurs autres solvants polaires, miscibles, inertes vis-à-vis des composés en présence.

20 De tels solvants additionnels sont par exemple des alcools aliphatiques monohydroxylés en  $C_2$ - $C_6$  tels que l'éthanol, l'isopropanol et le tert-butanol.

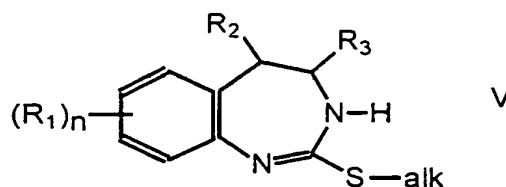
Une plage préférée de température va de 100 à 125° C.

Il peut être commode d'opérer au reflux du solvant, et notamment lorsque le solvant utilisé est l'acide acétique.

**C) Cas des composés de formule I dans laquelle les pointillés ne représentent rien, X représente NH,  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble  $-CR_6=CR_7-$  et  $R_7$  n'est pas le groupe hydroxy.**

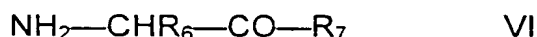
30 Selon l'invention, ces composés peuvent être préparés simplement en deux étapes par mise en oeuvre du procédé suivant.

Dans une première étape, on fait réagir un sulfure de formule V :



5

dans laquelle  $R_1$ ,  $n$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis pour I ci-dessus et alk représente  $(C_1-C_6)$ alkyle avec un dérivé protégé de l'acétone de formule VI :

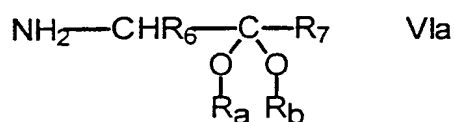


10 dans lequel le groupe carbonyle de  $R_6$  est protégé par un groupe protecteur labile en milieu acide,  $R_6$  et  $R_7$  étant tels que définis ci-dessus.

Des exemples de groupes protecteurs de la fonction carbonyle, labiles en milieu acide, sont donnés dans "Protective Groups in Organic Synthesis, Greene T.W. et Wuts P.G.M., ed. John Wiley et Sons, 1991 et dans Protecting  
15 Groups, Kocienski P.J., 1994, Georg Thieme Verlag.

De façon particulièrement avantageuse, le groupe carbonyle peut être protégé sous la forme de cétal, cyclique ou non cyclique.

Ainsi, le dérivé protégé de la cétone de formule VI réagissant avec le sulfure V a préférentiellement pour formule la formule VIa suivante :



20

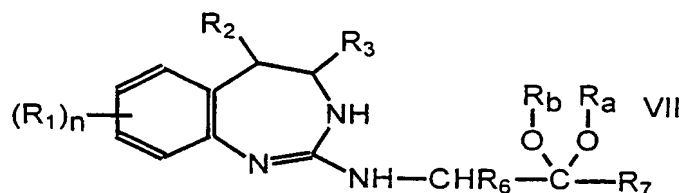
dans laquelle  $R_6$  et  $R_7$  sont tels que définis ci-dessus pour I et  $R_a$ ,  $R_b$  sont indépendamment  $(C_1-C_6)$ alkyle ou bien forment ensemble une chaîne  $(C_2-C_6)$ alkylène linéaire ou ramifiée, de préférence une chaîne  $(C_2-C_3)$ alkylène.

Les cétales préférés sont notamment les 1,3-dioxolanes et les cétales  
25 méthyliques.

On peut néanmoins envisager de protéger le groupement carbonyle par d'autres groupes protecteurs tels que dithio- et hémithiocétales ou par formation d'éther d'énol, d'éther de thioénol, de thiazolidines ou d'imidazolidines.

Le solvant utilisé pour cette réaction est un solvant polaire capable de  
30 dissoudre les réactifs en présence. A titre de solvant, on peut ainsi sélectionner un nitrile tel que l'acétonitrile ou l'isobutyronitrile.

Lorsque la réaction est mise en oeuvre à partir du cétal VIa, on obtient, à l'issue de la première étape, le composé de formule :



dans laquelle  $n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_a$  et  $R_b$  sont tels que définis ci-dessus pour les formules I et VIa. Le composé résultant de la réaction de II sur le dérivé protégé de la cétone de formule VI, et par exemple le composé VII ci-dessus, est alors traité en milieu acide de façon à provoquer la cyclisation.

En ce but on peut utiliser indifféremment un acide de Brönsted ou un acide de Lewis, un acide minéral ou un acide organique.

Des exemples d'acides appropriés sont notamment l'acide acétique, l'acide formique, l'acide oxalique, l'acide méthanesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide trifluoroacétique, l'acide trifluorométhanesulfonique, des acides de Lewis tels que le trichlorure de bore, le trifluorure de bore, le tribromure de bore, ou bien encore l'acide chlorhydrique.

La réaction est généralement effectuée entre 15 et 50° C, notamment entre 20 et 30° C.

Le solvant utilisé pour la réaction dépend de l'acide mis en oeuvre. Lorsque l'acide est l'acide chlorhydrique, la réaction est avantageusement conduite dans un ( $C_1$ - $C_6$ )alcanol tel que l'éthanol.

Le procédé ci-dessus conduit à la préparation de composés de formule I dans lesquels T représente un atome d'hydrogène.

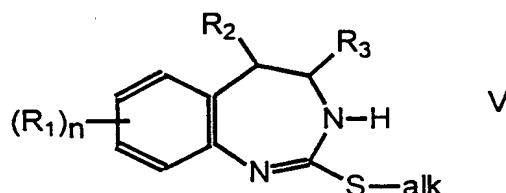
De façon à synthétiser le composé correspondant de formule I dans lequel T représente ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle, ( $C_6$ - $C_{10}$ )aryle ou ( $C_6$ - $C_{10}$ )aryl- ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle, on fait réagir le composé I obtenu pour lequel T représente hydrogène avec un réactif halogéné de formule Hal-T où T représente ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle, ( $C_6$ - $C_{10}$ )aryle ou ( $C_6$ - $C_{10}$ )aryl- ( $C_1$ - $C_6$ )alkyle et Hal représente un atome d'halogène, en présence d'une base appropriée.

Des exemples de base sont notamment les bases organiques telles que la N-méthylmorpholine, la triéthylamine, la tributylamine, la diisopropyléthylamine, la dicyclohexylamine, la N-méthylpipéridine, la pyridine, la 4-(1-pyrrolidiny)pyridine, la picoline, la 4-(N,N-diméthylamino)pyridine, la N,N-diméthylaniline et la N,N-diéthylaniline.

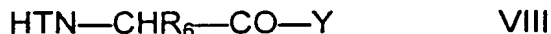
Les conditions de mise en oeuvre de cette réaction sont connues de l'homme du métier.

D) Cas des composés de formule I dans laquelle les pointillés ne représentent rien, X représente -NT où T est distinct d'un atome d'hydrogène, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>- et R<sub>7</sub> représente hydroxy.

Ces composés peuvent être préparés par réaction d'un sulfure de formule V :



dans laquelle n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et alk sont tels que définis ci-dessus, avec un dérivé de formule VIII :



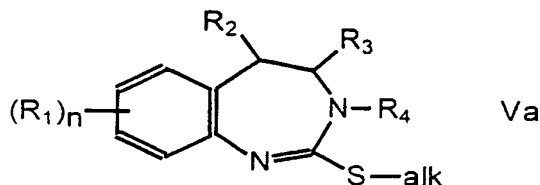
dans laquelle T et R<sub>6</sub> sont tels que définis ci-dessus pour la formule I et Y est un groupe partant, à une température comprise entre 50 et 150° C, de préférence à une température comprise entre 60 et 100° C.

A titre de groupe partant, on peut mentionner un atome d'halogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, un groupe imidazolyle ou un groupe (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy.

Cette réaction est généralement conduite dans un solvant polaire et notamment un nitrile tel que l'acétonitrile ou l'isobutyronitrile. On préfère utiliser l'acétonitrile comme solvant.

E) Cas des composés de formule I dans laquelle les pointillés ne représentent rien, X représente -NT, R<sub>4</sub> n'est pas un atome d'hydrogène et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ne forment pas -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>-.

On peut préparer ces composés par réaction d'un sulfure Va :



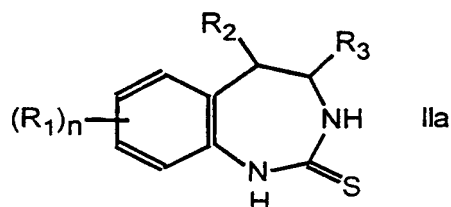
dans laquelle n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et alk sont tels que définis ci-dessus pour les formules I et V, avec une amine de formule IX :



dans laquelle T et R<sub>5</sub> sont tels que définis ci-dessus pour la formule I. Cette réaction est préférablement conduite à une température comprise entre 15 et 50° C, par exemple entre 20 et 30° C, dans un solvant de type nitrile tel que l'acétonitrile ou l'isobutyronitrile, l'acétonitrile étant préféré.

F) Cas des composés de formule I dans laquelle les pointillés ne représentent rien, X = S, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>- et R<sub>7</sub> représente hydroxy.

Ces composés sont facilement préparés par réaction d'une thione de formule IIa :



dans laquelle n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis ci-dessus pour la formule I, avec un dérivé halogéné de formule X :



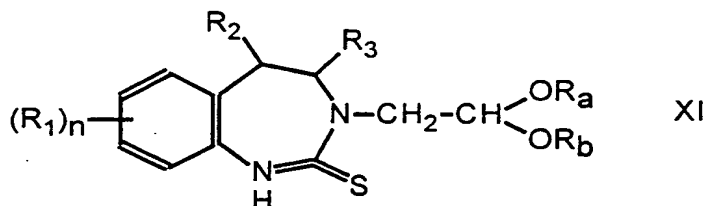


dans laquelle  $\text{Hal}^4$  représente halogène et  $\text{R}_6$  et  $\text{Y}$  sont tels que définis ci-dessus pour la formule VIII.

Cette réaction est de préférence réalisée dans un hydrocarbure aromatique en  $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  de type toluène ou benzène. La température à laquelle est réalisée la réaction est généralement comprise entre 80 et 130° C, par exemple entre 100 et 120° C. Des conditions préférées sont par exemple le reflux du toluène.

**G) Cas des composés de formule I dans laquelle les pointillés ne représentent rien,  $\text{X} = \text{S}$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  forment ensemble  $-\text{CH}=\text{CH}-$ .**

Selon l'invention, ces composés sont préparés en faisant réagir sur la thione suivante de formule XI :



dans laquelle  $n$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_a$  et  $\text{R}_b$  sont tels que définis ci-dessus pour les formules I et VII, un acide fort tel que l'acide sulfurique ou l'acide chlorhydrique, ou bien encore l'un des acides énumérés ci-dessus, dans le cas de la variante C.

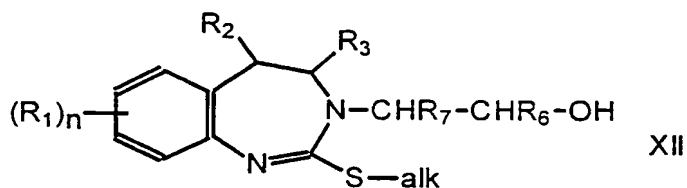
Selon ce procédé, la température réactionnelle nécessaire dépend de la force de l'acide utilisé.

Généralement, une température comprise entre 10 et 40° C suffit, par exemple entre 20 et 30° C.

Cette réaction peut être conduite en milieu aqueux. Dans ce cas, le milieu réactionnel obtenu doit être homogène.

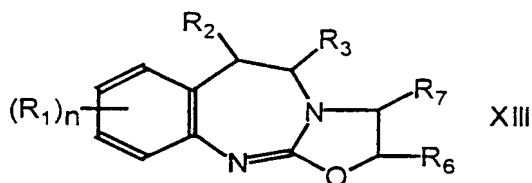
**H) Cas des composés de formule I dans laquelle les pointillés ne représentent rien,  $\text{X}$  représente  $\text{O}$ ,  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  forment ensemble  $-\text{CR}_6=\text{CR}_7-$ .**

Ces composés sont préparés par cyclisation thermique d'un composé de formule XII :



dans laquelle n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> sont tels que définis ci-dessus pour la formule I et alk représente (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, puis déshydrogénation du composé

10 résultant de formule XIII :



15 selon les procédés classiques de la chimie organique, de façon à obtenir le composé attendu de formule I. La cyclisation thermique peut être par exemple réalisée dans un alcool aliphatique monohydroxylé en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> tel que l'éthanol, l'isopropanol ou le tert-butanol comme solvant à une température comprise

20 entre 80 et 160° C.

**1) Cas des composés de formule I dans laquelle les pointillés indiquent la présence d'une double liaison.**

Ces composés sont préparés par déshydrogénation des composés correspondants de formule I dans lesquels les pointillés ne représentent rien.

25

Cette réaction de déshydrogénation est réalisée de façon connue en soi, par exemple par action de :

- soufre (cf. Organic Synthesis, vol. 2, edition John Wiley & Sons, 1988, page 423 ; Organic Synthesis, vol. 3, edition John Wiley & Sons, 1988, page 729) ;
- 30 - palladium sur charbon à 5% au reflux de la décane (cf. Organic Synthesis, vol. 4, edition John Wiley & Sons, 1988, page 536) ;
- 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone ou DDQ (cf. Organic Synthesis, vol. 5, edition John Wiley & Sons, 1988, page 428 ; Synthesis, 1983, 310).

Les thiones de formules II et IIa sont des composés facilement préparés par synthèse organique à partir de produits commerciaux.

5 Les thiones de formule IIa sont des thiones de formule II dans lesquelles  $R_4$  représente un atome d'hydrogène.

Ces composés peuvent notamment être préparés en suivant et éventuellement en adaptant l'un quelconque des procédés décrits dans :

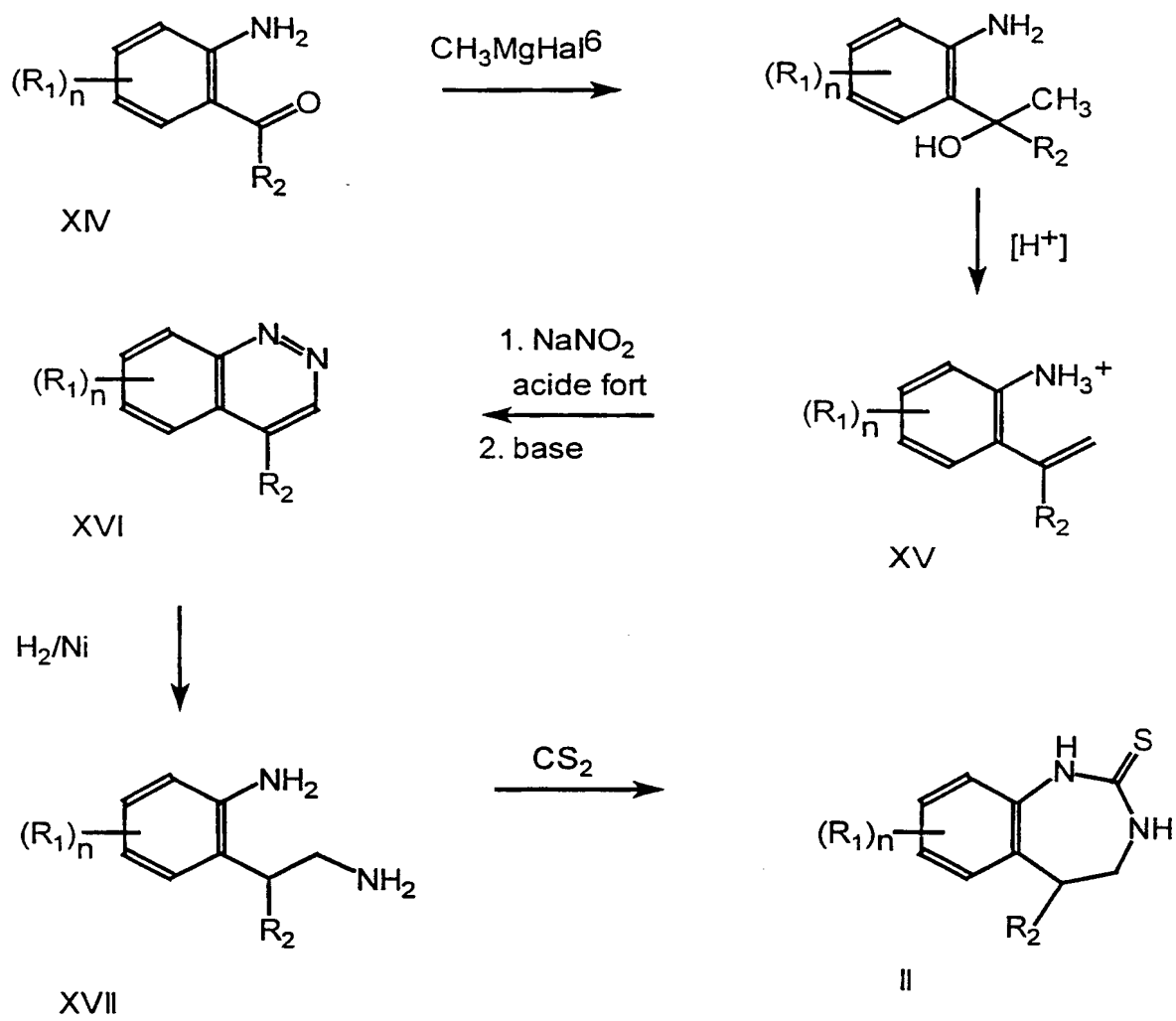
- Spindler Juergen ; Kempter Gerhard ; Z. Chem. ; 27 ; 1. 1987 ; 36-37

10 ou

- Setescak Linda L. ; Dekow Frederick W. ; Kitzen Jan M. ; Martin Lawrence L. ; J. Med. Chem. ; 27 ; 3 ; 1984 ; 401-404.

Ces deux publications décrivent plus particulièrement la synthèse de la 1,3,4,5-tétrahydro-(1H,3H)-1,3-benzodiazépine-2-thione, de la 1,3,4,5-  
15 tétrahydro-(1H,3H)-4-phényl-1,3-benzodiazépine-2-thione et de la 1,3,4,5-tétrahydro-(1H,3H)-3-méthyl-4-phényl-1,3-benzodiazépine-2-thione.

A titre d'exemple, lorsque  $R_2$  représente aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué et  $R_3$  représente H, une voie de synthèse de la thione de formule II dans laquelle les pointillés ne représentent rien est proposée sur  
20 le schéma 1 ci-dessous.



SCHEMA 1

La cétone XIV est traitée, dans les conditions usuelles, par un réactif de Grignard de formule  $\text{CH}_3\text{MgHal}^6$  où  $\text{Hal}^6$  est un atome d'halogène. On opère par exemple dans un éther, de préférence un éther aliphatique tel que l'éther de diéthyle ou de diisopropyle ou le tétrahydrofurane, à une température comprise entre 20 et 50° C, de préférence entre 30 et 40° C.

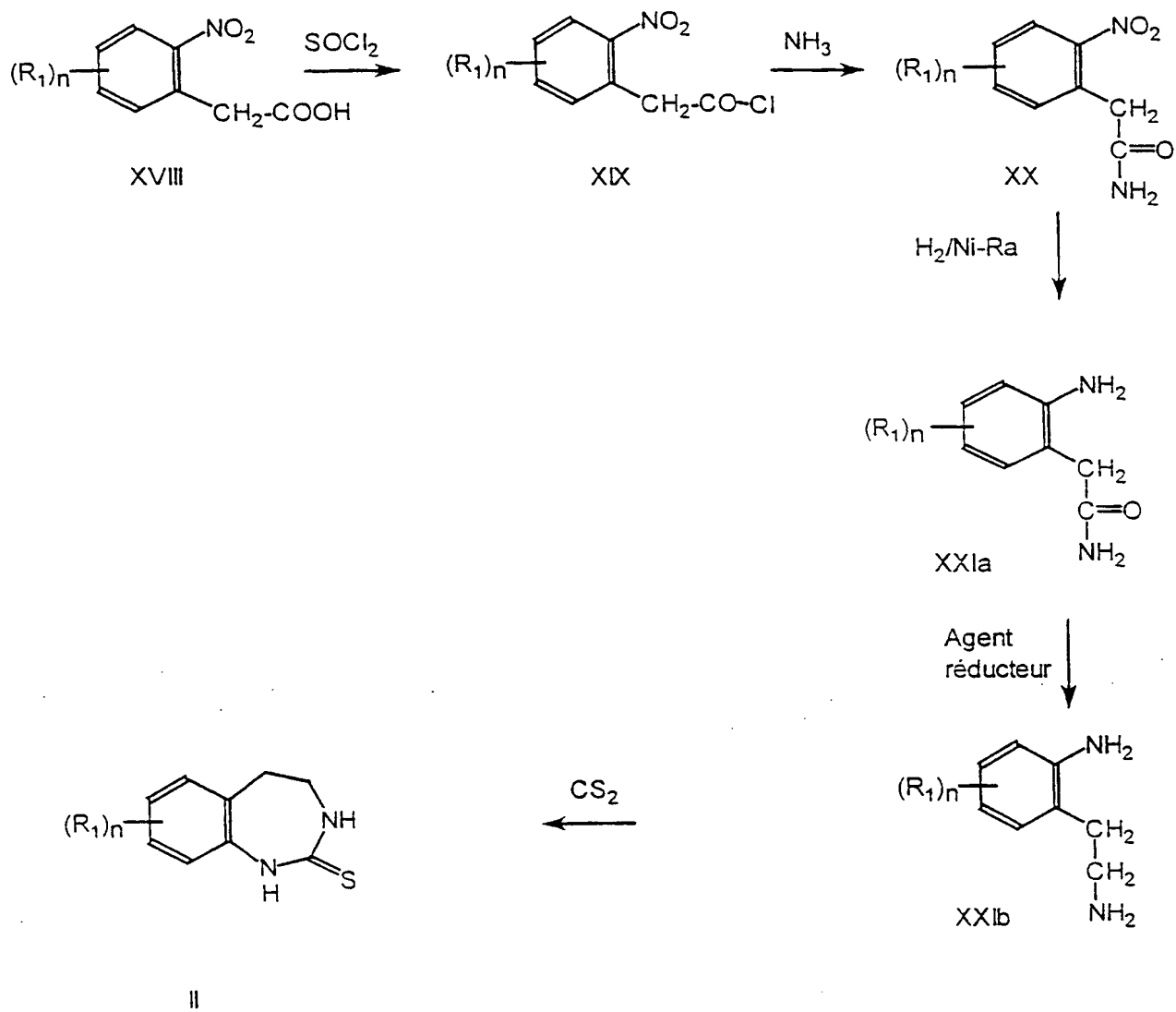
Après déshydratation de l'alcool intermédiaire (en milieu acide), on récupère le composé XV sous forme de sel. La nature du contre-ion, dans le composé XV (lequel contre-ion n'est pas représenté sur le schéma 1) dépend de l'acide utilisé pour la déshydratation. A l'étape suivante, on traite le composé XV par du nitrite de sodium en présence d'un acide fort tel que l'acide chlorhydrique, puis le composé intermédiaire est traité par une base et préférentiellement par un hydroxyde du type hydroxyde de métal alcalin ou hydroxyde d'ammonium.

Le composé diazo de formule XVI obtenu est ensuite soumis à une hydrogénation en présence de nickel dans un solvant de type polaire tel qu'un  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcanol ou un amide du type diméthylformamide, à une température comprise entre 30 et 100° C, de préférence à une température de 50 à 70° C.

La thione est finalement préparée en faisant réagir le composé hydrogéné XVII avec du disulfure de carbone, dans des conditions appropriées tel que par exemple au reflux d'un alcool aliphatique en  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , par exemple au reflux de l'éthanol.

Un autre procédé de préparation de thiones de formule II dans laquelle  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  représentent tous deux un atome d'hydrogène et les pointillés ne représentent rien, est illustré sur le schéma 2 ci-dessous.

28



SCHEMA 2

L'amine de formule XXIa est préparée de façon conventionnelle par action de chlorure de thionyle, puis d'ammoniac et enfin par hydrogénation catalytique en présence de nickel de Raney.

5 Puis, on procède à la réduction de la fonction carbonyle du composé XXIa par action d'un agent réducteur approprié. Des exemples de réducteurs appropriés sont les hydrures (tels que l'hydruire de lithium et aluminium, le borohydruire de sodium, le cyanoborohydruire de sodium,  $\text{BH}_3/\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$  et  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ), le zinc en milieu acide chlorhydrique, le lithium en milieu ammoniacal  
10 ou le nickel de Raney en milieu éthanolique.

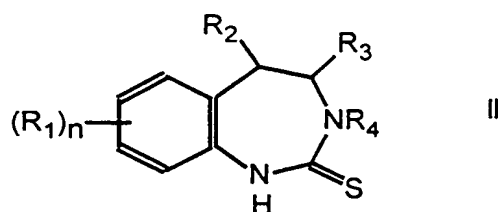
La réduction peut également être réalisée par hydrogénation catalytique, par exemple en présence de palladium sur charbon ou d'oxyde de platine.

On préfère opérer en présence de  $\text{AlLiH}_4$ . La réduction du composé XXIa conduit au composé XXIb.

15 On fait ensuite réagir l'amine XXIb avec du disulfure de carbone, de préférence dans un solvant polaire de type alcanol en  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , (tel que par exemple l'éthanol) à une température entre 80 et 150° C en fin de réaction.

Les sulfures de formule Va sont facilement obtenus à partir des thiones correspondantes de formule II.

20 Une voie de synthèse possible consiste à faire réagir la thione de formule II appropriée :



dans laquelle n,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  sont tels que définis ci-dessus avec un halogénure  $\text{Hal}^5\text{-alk}$  dans lequel  $\text{Hal}^5$  représente un atome d'halogène et alk représente  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$  dans un solvant polaire protique tel qu'un alcool aliphatique, par exemple un  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alcanol}$ . Il est fortement souhaitable que la  
30 chaîne alkyle de l'alcool utilisé comme solvant corresponde exactement à la chaîne alk du dérivé halogéné.

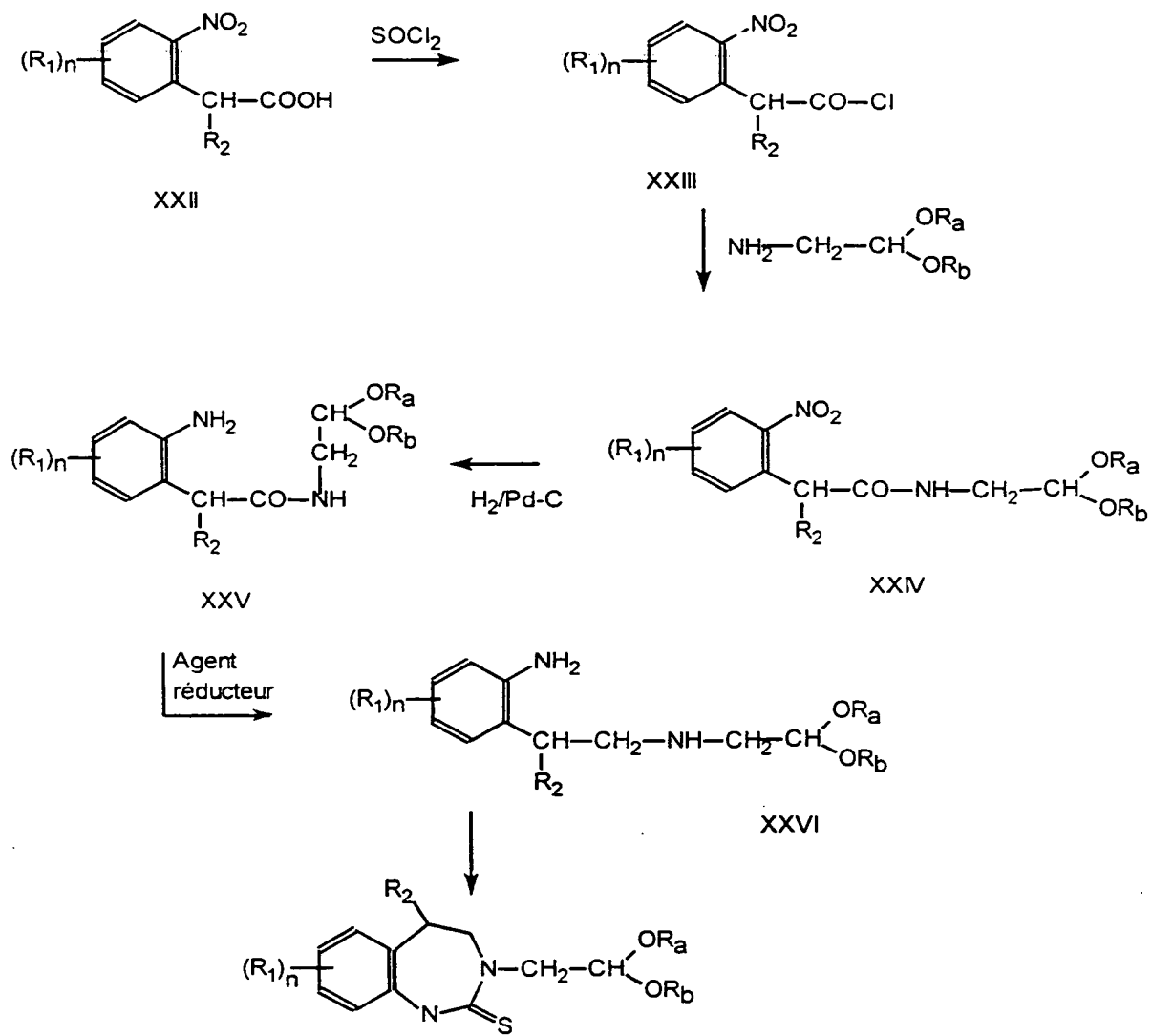
La réaction de la thione II sur ce dérivé halogéné est préférablement conduite à une température comprise entre 15 et 50° C, de préférence entre 20 et 30° C, par exemple à température ambiante.

Ce procédé est particulièrement avantageux pour la préparation de  
5 composés de formule Va dans lesquels alk représente méthyle.

De manière préférée, Hal<sup>5</sup> représente un atome d'iode.

Les composés de formule XI dans laquelle R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène peuvent être préparés en utilisant le procédé illustré sur le schéma 3 ci-dessous.





XI

SCHEMA 3

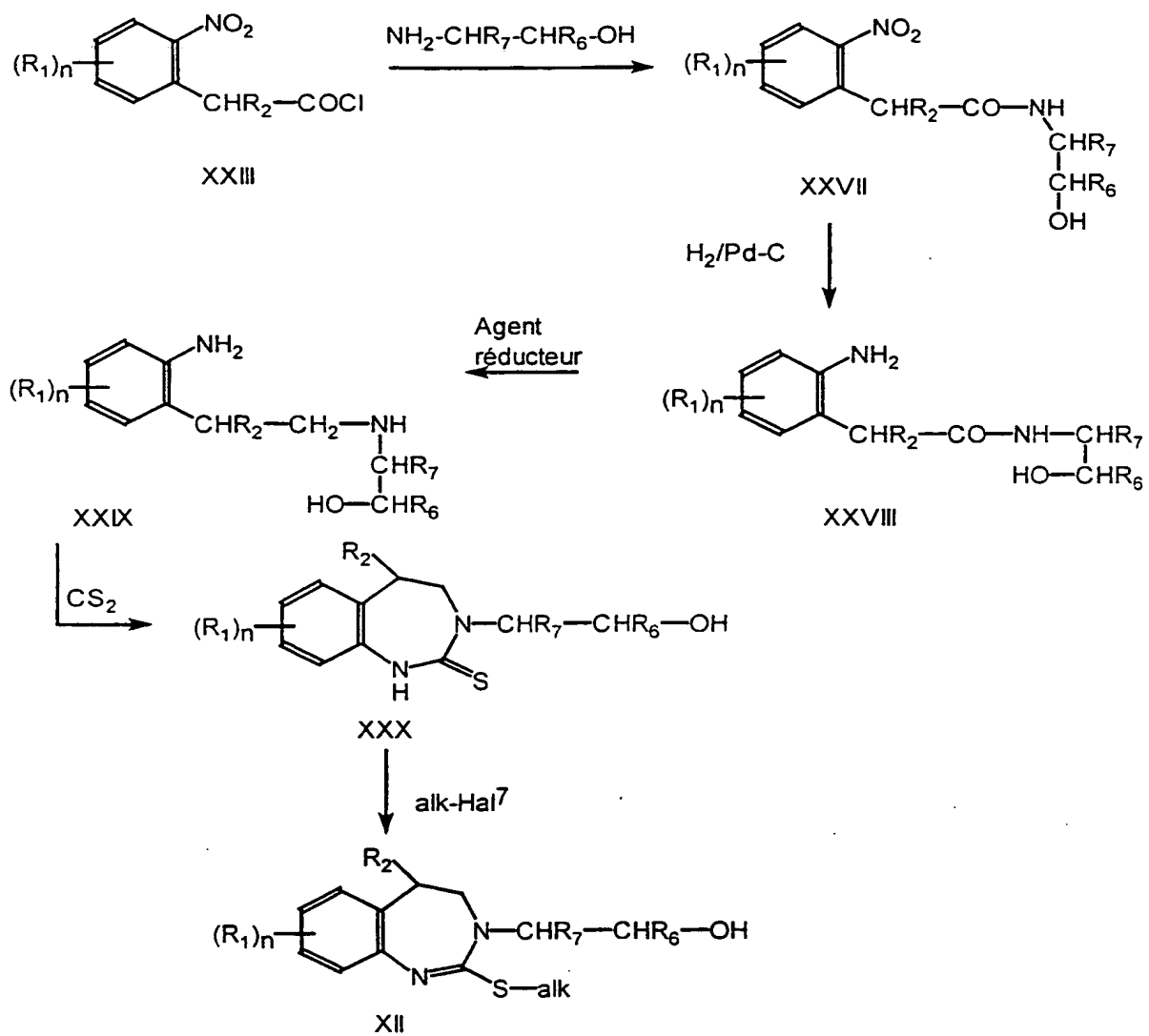
L'amide de formule XXIV est préparé de façon conventionnelle au départ de l'acide de formule XXII par action de chlorure de thionyle et de l'amine appropriée de formule  $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(OR}_a\text{)(OR}_b\text{)}$  dans laquelle  $\text{R}_a$  et  $\text{R}_b$  sont tels que définis ci-dessus pour la formule XI.

- 5        Puis l'amide XXIV est soumis à une réaction d'hydrogénation en présence de palladium sur charbon de façon à convertir la fonction nitro en fonction amine. Cette transformation est réalisée dans les conditions classiques de la chimie organique.

- 10        La fonction carbonyle de l'amine résultante est alors réduite par action d'un hydrure approprié par exemple l'hydrure de lithium et aluminium, le borohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium ou l'hydrure de diisobutylaluminium.

- 15        Puis l'amine obtenue, XXVI, est traitée par du disulfure de carbone dans les mêmes conditions que décrit ci-dessus dans le cas du composé XVII (schéma 1) ou dans le cas du composé XXIIb (schéma 2).

Les composés de formule XII dans laquelle  $\text{R}_3$  représente l'hydrogène peuvent être synthétisés par mise en oeuvre du procédé illustré sur le schéma 4 suivant :



SCHEMA 4

L'amine de formule XXVII est préparée simplement en faisant réagir une amine de formule  $\text{NH}_2\text{-CHR}_7\text{-CHR}_6\text{-OH}$  dans laquelle  $\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  sont tels que définis ci-dessus pour la formule I avec le chlorure d'acide de formule XXIII. Cette réaction est mise en oeuvre dans les conditions classiques, de  
5 préférence en présence d'une base, et préférablement d'une base organique. Les trois étapes suivantes, qui conduisent au composé de formule XXX, sont mises en oeuvre dans des conditions comparables au cas de la transformation du composé XXIV en composé XI (schéma 3). Puis le composé XXX est mis à réagir avec  $\text{Hal}^7\text{-alk}$  dans laquelle  $\text{Hal}^7$  représente un atome d'halogène et alk  
10 est  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$ . Cette réaction pourra être mise en oeuvre dans les conditions précisées ci-dessus pour la transformation de la thione II en sulfure de formule Va. On préfère réaliser cette réaction dans un alcanol en  $\text{C}_1\text{-C}_6$  dont la chaîne alkyle correspond exactement à la chaîne alk de  $\text{alk-Hal}^7$  et avec un halogénure  $\text{alk-Hal}^7$  dans lequel  $\text{Hal}^7$  représente un atome d'iode.

15 L'activité hypolipidémiant des composés de l'invention résultent de leur aptitude à diminuer la sécrétion d'apo CIII. Le test biologique suivant a été mis au point de façon à mettre en évidence cette activité. Il révèle la capacité des composés de l'invention à diminuer la sécrétion d'Apo CIII par une lignée d'hépatocytes humains en culture Hep G2.

20 La lignée cellulaire Hep G2 provient d'un carcinome hépatique humain (ref. ECACC n° 85011430 ).

Les cellules sont mises en culture à  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  dans des plaques de microtitration de 96 puits à raison de 40 000 cellules (200  $\mu\text{l}$ ) par puits dans un tampon DMEM, 10% sérum de veau foetal, 1% Glutamax + antibiotiques  
25 pendant 24 heures. Le milieu de culture est ensuite retiré et remplacé par le même milieu contenant les substances à tester à une concentration de 10  $\mu\text{M}$ . Les cellules sont incubées pendant 24 heures à  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  puis le milieu est prélevé.

La quantité d'apolipoprotéine CIII sécrétée dans le milieu est mesurée à  
30 l'aide d'un dosage de type ELISA. Chaque échantillon de milieu de culture est dilué au 1/5 dans un tampon phosphate 100 mM, BSA 1%. 100  $\mu\text{l}$  de chaque dilution sont déposés dans les puits de plaques de microtitration à 96 puits préalablement sensibilisés avec un anticorps polyclonal anti Apo CIII humain

pendant 18 heures et passivés à raison de 1 µg par puits dans du PBS 100 mM et passivés avec 200 µl de PBS 100 mM, BSA 1% pendant 1 heure à 20°C.

Chaque dilution de milieu est incubée pendant 2 heures à 37°C, puis les puits sont lavés par 4 bains de PBS 100 mM, Tween 20 à 0,3%. 100 µl d'une solution diluée dans du PBS 100 mM, BSA 1% d'anticorps polyclonal anti Apo CIII couplé à la peroxydase sont ajoutés dans chaque puits et incubés à 37°C pendant 2 heures. Après un nouveau lavage identique au précédent, 100 µl d'un tampon phosphate 50 mM, citrate 15 mM, pH = 5,5 contenant 1,5 mg/ml d'orthophénylènediamine et 0,5 µl/ml de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) sont ajoutés dans chaque puits. La plaque est mise à incuber pendant 20 minutes à l'obscurité puis la réaction est arrêtée par ajout de 100 µl d'HCl 1N.

La densité optique est lue directement au spectrophotomètre à 492 nm. La quantité d'Apo CIII est calculée par rapport à une courbe d'étalonnage réalisée à partir d'un sérum humain titré en Apo CIII et dilué dans les mêmes conditions que l'Apo CIII contenue dans le milieu de culture.

En l'absence de traitement chimique, la réponse des cellules est de 100% (0% inhibition). Dans les conditions utilisées, l'effet du DMSO sur les cellules est négligeable. La toxicité des substances chimiques sur les cellules est mesurée par la technique de coloration au rouge neutre.

Les substances actives entraînent une diminution de la sécrétion d'Apo CIII dans le milieu par les cellules adhérentes. La concentration d'Apo CIII est mesurée pour chaque traitement et comparée au test témoin (pas de traitement).

Le pourcentage d'inhibition est calculé selon :

$$100 - \frac{(\text{concentration Apo CIII avec traitement} \times 100)}{\text{concentration Apo CIII sans traitement}}$$

Le pourcentage d'inhibition n'est calculé que pour les substances ne présentant pas de toxicité sur les cellules Hep G2.

A titre d'exemple, le pourcentage d'inhibition mesuré pour le composé de formule I dans laquelle  $X = S$ ;  $n = 0$ ;  $R_2 = R_3 = R_6 = H$ ;  $R_7 = 4$ -biphényle et  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble  $-CR_6=CR_7$  (exemple 4 ci-après) est de 80% à 100 micromolaires. La concentration en composé de l'exemple 4 conduisant à une inhibition de 50% de la sécrétion d'Apo CIII dans ce test est de 17,4  $\mu M$ . Aucune toxicité cellulaire n'est observée avec le composé de l'exemple 4 pour les concentrations étudiées.

L'invention est illustrée dans la suite à l'aide de préparations et d'exemples. Elle n'entend pas se limiter à la divulgation de ces exemples spécifiques.

### PREPARATION 1

**Préparation de la thione de formule IIa dans laquelle  $n = 0$  ; et  $R_2 = R_3 = H$**

Le composé du titre est préparé par mise en œuvre du procédé décrit dans Spindler Juergen ; Kempter Gerhard ; Z. Chem. ; 27 ; 1 ; 1987 ; 36-37. Son point de fusion est de 195° C.

### PREPARATION 2

**Préparation de la thione de formule IIa dans laquelle  $n = 0$  ;  $R_2 = -C_6H_5$  et  $R_3 = H$**

Le composé du titre est préparé conformément à l'enseignement de FR 2 528 838.

### PREPARATION 3

**Préparation de la thione de formule XI dans laquelle  $n = 0$  ;  $R_2 = R_3 = H$  ;  $R_a = R_b = -CH_3$**

(a) N-(2,2-diméthoxyéthyl)-2-(2-nitrophényl)acétamide

On place dans un réacteur 21,0 g (0,2 mol) de l'acétal diméthylique de l'aminoacétaldéhyde en solution dans 200 ml de chloroforme ensemble avec 22,2 g (0,22 mol) de triéthylamine. Le milieu réactionnel est porté et maintenu à 10° C. Dans cette solution, on coule une solution de 0,2 mol de chlorure de l'acide 2-nitrophénylacétique dans 200 ml de chloroforme. On laisse le milieu

réactionnel revenir à température ambiante et on poursuit l'agitation pendant 12 heures.

On ajoute alors une solution aqueuse de soude puis on laisse décanter la phase organique que l'on sépare et sèche sur sulfate de sodium anhydre.

5 Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient un solide beige que l'on recristallise dans un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle. On isole ainsi 35 g d'un solide présentant un point de fusion compris entre 89 et 90° C.

(b) N-(2,2-diméthoxyéthyl)-2-(2-aminophényl)acétamide.

10 On procède à l'hydrogénation de 40 g du composé obtenu à l'étape (a) ci-dessus en solution dans 750 ml d'éthanol dans un autoclave en présence de 5 g de palladium sur charbon à 5% sous une pression de 120 bars d'hydrogène.

Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, on obtient 35 g  
15 d'une huile utilisée à l'état brut dans la suite de la synthèse.

(c) N-(2,2-diméthoxyéthyl)-2-(2-aminophényl)éthylamine.

Dans un réacteur d'un litre maintenu sous atmosphère inerte, on place  
28,1 g (0,74 mol) d'hydru de lithium et aluminium en suspension dans 280 ml  
20 de tétrahydrofurane anhydre.

On refroidit le milieu réactionnel à une température inférieure à 10° C et on coule dans cette solution, maintenue à cette température, 35,3 g du composé obtenu à l'étape (b) dissous dans 350 ml de tétrahydrofurane anhydre. L'ensemble est porté sous agitation pendant 8 heures au reflux du  
25 solvant.

On refroidit à nouveau le milieu réactionnel à une température inférieure à 10° C et on coule lentement 100 ml d'eau dans cette solution afin de détruire l'excès d'hydru de présent. On essore les hydroxydes d'aluminium formés et on les rince au chloroforme.

30 Les phases organiques séparées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre puis évaporées sous pression réduite. On isole ainsi 23 g d'une huile que l'on utilise à l'état brut à l'étape suivante.

(d) 3-(2,2-diméthoxyéthyl)-4,5-dihydro-(1H,3H)-1,3-benzodiazépine-2-thione.

Dans un réacteur de 500 ml, on place 22,6 g (0,298 mol) de sulfure de carbone en solution dans 180 ml d'éthanol.

5 Dans cette solution, on coule, à température ambiante, 0,149 mol du composé obtenu à l'étape précédente en solution dans 150 ml d'éthanol. La température s'élève de 18 à 22° C. On laisse le milieu réactionnel sous agitation pendant 12 heures à la température ambiante puis on porte le milieu réactionnel 6 heures au reflux du solvant. On laisse ensuite revenir à  
10 température ambiante puis on évapore sous pression réduite le solvant. On obtient une huile épaisse verte que l'on recristallise dans 100 ml d'éthanol. On isole ainsi 21 g d'un solide présentant un point de fusion de 79 à 81° C.

#### PREPARATION 4

15 Préparation de la thione de formule XXX dans laquelle  $n = 0$  ;  $R_2 = R_6 = H$  ;  $R_7 = -C_6H_5$

Le composé du titre est préparé conformément à l'enseignement de FR 2 518 544.

#### 20 PREPARATION 5

Préparation du composé de formule XIII dans lequel  $n = 0$  ;  $R_2 = R_3 = R_6 = H$  ;  $R_7 = -C_6H_5$

25 Dans un réacteur de 250 ml, on place 11,6 g (0,039 mol) de 3-(2-hydroxy-1 phényléthyl)-(1H,3H)-1,3-benzodiazépine-2-thione en suspension dans 120 ml d'éthanol.

A cette solution on ajoute 11,0 g (0,078 mol) d'iodure de méthyle puis on porte le milieu réactionnel 1 heure au reflux du solvant. On observe un dégagement important de méthylmercaptan.

30 On laisse l'ensemble revenir à la température ambiante puis on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu avec de l'éther diéthylique et une solution aqueuse diluée d'hydroxyde d'ammonium. Il se forme un précipité blanc que l'on isole par essorage. On obtient 7,6 g d'un



produit présentant un point de fusion de 137 à 139° C que l'on recristallise dans un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle. Le produit ainsi isolé présente un point de fusion de 142 à 144° C.

Le chlorhydrate du composé du titre recristallise dans l'acétone et  
5 présente un point de fusion de 132 à 135° C.

## PREPARATION 6

**Préparation du sulfure de formule V dans laquelle  $n = 0$  ;  $R_2 = R_3 = H$  et  $alk = -CH_3$**

10 Dans un réacteur de 1 l, on charge 33,2 g (0,1862 mole) de la thione obtenue à la préparation 1 et 300 ml de méthanol. Le mélange est agité jusqu'à dissolution complète. Puis on coule, goutte à goutte, dans ce mélange 23,2 ml (0,3724 mol, 2 éq.) de  $CH_3I$  en solution dans 50 ml de méthanol.

On porte au reflux le milieu réactionnel. Après 1 h, le solvant est évaporé  
15 sous pression réduite puis le résidu est repris dans 500 ml d'éther diéthylique. Un précipité se forme, lequel est dissous et lavé trois fois avec 50 ml d'éther diéthylique puis séché sous pression réduite. On isole ainsi 59,3 g d'un produit couleur crème (rendement = 99,4 %) présentant un point de fusion de 171-173° C.

20 RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm) :  
11,42 (1H, s) ; 10,10 (1H, s) ; 7,45-7,24 (4H, m) ; 3,80-3,77 (2H, m) ;  
3,27-3,24 (2H, m) ; 2,85 (3H, s).

## EXEMPLE 1

25 **Préparation du composé de formule I dans laquelle  $X = -NCH_3$  ;  $n = 0$  ;  $R_2 = R_3 = R_6 = H$  ;  $R_4 + R_5 = -CR_6=CR_7-$  ;  $R_7 = -OH$**

Dans un réacteur de 250 ml maintenu sous atmosphère d'azote, on charge 8,5 g (0,0264 mol) du sulfure de formule V obtenu à la préparation 6,  
30 125 ml d'acétonitrile séché sur tamis moléculaire (4 Å) et 6,8 g de sarcosinate d'éthyle. On laisse l'ensemble sous agitation à température ambiante pendant 15 h, puis on additionne à nouveau 2 g de sarcosinate d'éthyle et on porte le milieu réactionnel 6 h au reflux. Ensuite, on ajoute à nouveau au milieu

réactionnel 2 g de sarcosinate d'éthyle et on maintient l'ensemble à nouveau 14 h au reflux. Après ce temps de réaction, le dégagement de  $\text{CH}_3\text{SH}$  n'est plus observé.

On concentre alors le milieu réactionnel par évaporation sous pression réduite, puis on reprend le solide beige obtenu dans 200 ml d'eau plus 30 ml d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 7%. On extrait la solution au dichlorométhane, sèche sur sulfate de sodium anhydre, puis évapore les solvants. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle:4/1. On isole ainsi 3,4 g d'un solide jaune d'un point de fusion de 132-134° C. Après recristallisation dans un mélange de 30 ml d'hexane et de 40 ml d'acétate d'éthyle, on isole 2,7 g d'un solide jaune clair (rendement = 47,5%) d'un point de fusion de 132-134° C.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm) :

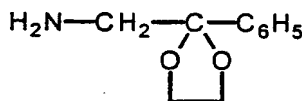
7,30-7,27 (1H, m) ; 7,22-7,16 (2H, m) ; 7,05-6,99 (1H, m) ; 4,18 (2H, s) ; 3,88 (2H, s) ; 3,14 (3H, s) ; 3,12-3,07 (2H, s).

## EXEMPLE 2

Préparation du composé de formule I dans laquelle  $\text{X} = -\text{NH}$  ;  $n = 0$  ;  $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_6 = \text{H}$  ;  $\text{R}_4 + \text{R}_5 = -\text{CR}_6=\text{CR}_7-$  ;  $\text{R}_7 = -\text{C}_6\text{H}_5$

a) Préparation du composé de formule VII dans laquelle  $\text{R}_6 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$  ;  $n = 0$  ;  $\text{R}_7 = -\text{C}_6\text{H}_5$  ;  $\text{R}_a$  et  $\text{R}_b$  forment ensemble  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

Dans un réacteur de 100 ml maintenu sous atmosphère d'azote, on charge 4,4 g (0,01381 mol) du sulfure obtenu à la préparation 6, 80 ml d'acétonitrile et 5,2 g (0,029 mol ; 2,1 équ.) de l'amine suivante :



On porte l'ensemble 12 h à 50° C, puis on laisse revenir le milieu réactionnel à température ambiante (20° C). On additionne alors 100 ml d'éther diéthylique. Le précipité formé est filtré à 20° C et lavé 3 fois avec 15 ml d'éther diéthylique puis séché sous pression réduite. On obtient ainsi 5,5 g d'un produit solide couleur crème d'un point de fusion de 220°C. Le résidu est repris avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 7% (100 ml) et laissé 30 mn sous agitation, puis filtré, lavé à l'eau et séché sous pression réduite.

On obtient ainsi 4,5 g d'un solide couleur crème présentant un point de fusion de 217-219°C. Après recristallisation dans 100 ml d'éthanol, on isole 4,3 g d'un solide de couleur blanche d'un point de fusion de 217-219° C. Ce composé est le sel iodhydrate du composé du titre, ainsi qu'il résulte de l'analyse centésimale du produit obtenu (rendement = 69 %).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ (ppm) :

9,39 (s, 1H) ; 8,36 (1H, s) ; 7,32-7,00 (7H, m) ; 6,87 (2H, t, J = 7 Hz) ; 3,9-3,88 (2H, m) ; 3,62-3,60 (2H, m) ; 3,48 (2H, s) ; 3,26 (2H, t, J = 4,5 Hz) ; 2,80 (2H, t, J = 4,6 Hz).

**b) Préparation du composé de formule I dans laquelle X = NH ; n = 0 ; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>6</sub> = H ; R<sub>4</sub> + R<sub>5</sub> = -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>- ; R<sub>7</sub> = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>**

Dans un réacteur de 500 ml maintenu sous atmosphère azote, on charge 3 g du composé obtenu à l'étape a) ci-dessus (0,009277 mol), 200 ml d'éthanol et 200 ml d'HCl 5N. On porte l'ensemble au reflux pendant 5 h puis le solvant est évaporé sous pression réduite. On additionne au résidu 200 ml d'eau, et on lave 2 fois avec 150 ml d'éther diéthylique. La solution est basifiée avec une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 30 % en maintenant la température au-dessous de 20° C. Le précipité crème formé est filtré puis lavé à l'eau et séché sous pression réduite à 80° C. On isole ainsi 1,8 g (rendement = 73,8%) d'un solide de couleur crème présentant un point de fusion de 194-206° C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO) δ (ppm) :

9,18 (1H, s) ; 7,28-7,11 (8H, m) ; 6,67-6,65 (1H, m) ; 6,55 (1H, s) ; 3,94 (2H, t, J = 4,7 Hz) ; 2,91 (2H, t, J = 4,6 Hz).

**EXEMPLE 3**

Préparation du composé de formule I dans laquelle  $X = NCH_3$  ;  $n = 0$  ;  $R_2 = R_3 = R_6 = H$  ;  $R_4 + R_5 = -CR_6=CR_7$  ;  $R_7 = -C_6H_5$

5

Dans un réacteur de 100 ml, on charge 1,4 g (0,00531 mol) du composé obtenu à l'exemple 2, 46 ml de diméthylformamide séché sur tamis moléculaire (4 Å). L'ensemble est agité jusqu'à dissolution complète. On additionne alors, à 20° C, 0,22 g d'une dispersion d'hydruure de sodium à 60% dans l'huile (0,005575 ; 1,05 éq.) et on laisse l'ensemble réagir, sous agitation pendant 30 mn. Ensuite on additionne en une seule fois 0,4 ml (0,006372 ; 1,2 éq.) d'iodure de méthyle. On laisse l'ensemble 48 h sous agitation puis on verse le milieu réactionnel dans 600 ml d'eau et on extrait la solution au dichlorométhane. Les extraits réunis sont lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium anhydre, et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 1,1 g d'une huile jaune. Le sel maléate de ce composé est préparé par action d'un équivalent d'acide maléique dans le méthanol à température ambiante. Le solvant est évaporé et le résidu est recristallisé dans le méthanol. On isole ainsi 0,78 g (rendement = 37,5 %) d'un solide blanc d'un point de fusion de 173-175° C.

15  
20

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO)  $\delta$  (ppm) :

7,51-7,23 (10H, m) ; 6,10 (2H, s) ; 4,11-4,08 (2H, m) ; 3,54 (3H, s) ; 3,19 (2H, t,  $J = 5,1$  Hz).

25

**EXEMPLE 4**

Préparation d'un composé de formule I dans laquelle  $X = S$  ;  $n = 0$  ;  $R_2 = R_3 = R_6 = H$  ;  $R_7 = p\text{-(phényl)phényle}$  ;  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble  $-CR_6=CR_7-$

30

Dans un réacteur de 500 ml muni d'un réfrigérant, on introduit 16,5 g (92,5 mmol) de la thione obtenue à la préparation 1, 390 ml d'acide acétique glacial et 25,5 g (92,5 mmol) de (bromométhyl)(para-phénylphényl)cétone. l'ensemble est porté progressivement au reflux, sous agitation, et maintenu 3 h

au reflux. Le milieu réactionnel est alors refroidi à 15° C. Le précipité est filtré (bromhydrate), rincé à l'éther diéthylique et séché. Le résidu est repris dans 200 ml d'eau glacée et la solution résultante est basifiée lentement par addition d'une solution aqueuse de soude à 30% sous agitation vigoureuse. On additionne ainsi la quantité nécessaire de soude pour observer la stabilité du pH alcalin. La solution est ensuite extraite 2 fois au chlorure de méthylène. Puis les extraits sont rincés à l'eau et séchés sur sulfate de sodium anhydre puis le solvant est évaporé sous pression réduite. On isole ainsi un solide jaune pâle (rendement = 85 %) qui est recristallisé dans le toluène de façon à obtenir le composé du titre, sous forme pure, lequel présente un point de fusion de 199,5-200° C (exemple 4).

Le sel chlorhydrate de ce composé est préparé par addition d'une solution à 33% d'acide chlorhydrique dans l'éthanol. Le point de fusion de ce sel est de 299,5-300°C (exemple 44).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :

3,02 (2H, m) ; 3,97 (2H, m) ; 6,4 (1H, s) ; 6,8 (1H, m) ; 7 (2H, m) ; 7,1 (1H, m) ; 7,4-7,6 (5H, m) ; 7,7-7,9 (4H, m).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) du chlorhydrate :

3 (2H, m) ; 4 (2H, m) ; 6,8-7,7 (14H) ; 13 (1H, s échangeable).

## EXEMPLE 5

**Préparation d'un composé de formule I dans laquelle X = S ; n = 0 ; R<sub>4</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H ; R<sub>5</sub> = CH<sub>2</sub>-CO-(p-phénylphényle)**

Dans un tricol de 250 ml muni d'un réfrigérant avec garde à CaCl<sub>2</sub>, on introduit 2,7 g (15 mmol) de la thione obtenue à la préparation 1 et 150 ml de tétrahydrofurane.

On chauffe légèrement jusqu'à dissolution complète de la thione puis on ajoute lentement au milieu réactionnel 6,6 g (24 mmol; 1,6 équivalent) de (bromométhyl)(para-phénylphényl)cétone dans 50 ml de tétrahydrofurane. On observe un produit qui précipite. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation 1H30. Puis le précipité est filtré et rincé à l'éther diéthylique. Le précipité est alors mis en suspension dans 200 ml d'eau glacée, puis la

suspension est basifiée lentement par addition d'une solution aqueuse de soude à 33% sous agitation vigoureuse. La quantité de soude ajoutée est la quantité nécessaire pour obtenir stabilité du pH alcalin. Le solide blanc est alors filtré et recristallisé dans l'éthanol. On isole ainsi le composé du titre, lequel présente un point de fusion de 239,5-240°C (rendement = 68%).

RMN<sup>1</sup>H(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 3(2H, m); 3,2(1H, m); 3,4(1H, m); 3,5(1H, d, J=11,8Hz); 3,7(1H, d, J=11,8Hz); 6,9-7,9 (13H, m).

### EXEMPLE 6

10 Préparation d'un composé de formule I dans laquelle X = S ; n = 0 ;  
R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>-; R<sub>2</sub> = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>3</sub> = H; R<sub>6</sub> = H; R<sub>7</sub> = -OH

Dans un réacteur de 250 ml contenant 125 ml d'acide acétique, on introduit 10 g (0,039 mol) de la thione obtenue à la préparation 2. On coule goutte à goutte dans cette solution, 7,9 g (0,047 mol) de bromoacétate d'éthyle et on porte le milieu réactionnel 9 heures à reflux. Il se forme un précipité blanc. Après retour à la température ambiante, on essore le bromhydrate formé. On sèche le produit et on le met en suspension dans l'eau. On additionne à cette suspension une solution d'hydroxyde d'ammonium à 30 % jusqu'à pH basique. On essore puis sèche le produit avant d'effectuer une  
20 recristallisation dans un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle. On isole ainsi 8,2 g du composé du titre, lequel présente un point de fusion de 156-158° C.

### EXEMPLE 7

Préparation d'un composé de formule I dans laquelle X = S ; n = 0 ;  
25 R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>-; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>6</sub> = H; R<sub>7</sub> = OH

On place dans un tricol de 250 ml, 3,0 g (0,0168 mol) de 2-thione-4,5-dihydro-1,3-benzodiazépine et 3,75 ml (0,0336 mol) de bromoacétate d'éthyle dans 50 ml de toluène.

On porte ensuite le mélange réactionnel 1 heure au reflux sous agitation.  
30 On laisse revenir l'ensemble à température ambiante puis on ajoute de l'eau et une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium au milieu réactionnel et on extrait par de l'acétate d'éthyle. Après séchage des différents extraits organiques sur sulfate de sodium anhydre, on évapore le milieu réactionnel. On

isole ainsi 1,4 g d'un solide ocre qui recristallise dans l'éthanol. Après recristallisation, le point de fusion de ce solide est de 111 à 112° C.

RMN<sup>1</sup>H(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 3,23-3,25 (2H,m); 4,18(4H,s); 7,26-7,3(2H,m); 7,43-7,5(2H,m).

5

### EXEMPLE 8

**Préparation d'un composé de formule I dans laquelle X = S ; n = 0 ; R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>-; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>6</sub> = R<sub>7</sub> = H**

Dans un réacteur de 250 ml on introduit 14,0 g du composé obtenu à la  
10 préparation 3 dans 140 ml d'une solution aqueuse d'acide sulfurique à 50%. On porte l'ensemble 2 heures au reflux du solvant. On laisse le milieu réactionnel revenir à la température ambiante puis on jette le milieu réactionnel sur un mélange d'eau et de glace. Après extraction au chloroforme et séchage des extraits sur sulfate de sodium anhydre on évapore le solvant. On obtient ainsi 9  
15 g d'une huile épaisse. Cette huile est dissoute dans 100 ml d'acétone. On ajoute alors 5,7 g d'acide maléique. Le produit obtenu après concentration de la solution est la maléate du composé du titre. Celui-ci est recristallisé dans l'acétone. Le produit obtenu présente un point de fusion compris entre 121 et 123° C.

20

Les composés des exemples suivants 9 à 192 ont été obtenus en utilisant les procédés illustrés dans les exemples 1 à 8 précédents.

Les tableaux 1 à 6 suivants rapportent les données de caractérisation obtenues pour chacun de ces composés.

25

F désigne le point de fusion.

Les spectres RMN ont été enregistrés à 300 MHz dans le solvant S.

Les abréviations s, d, t et m ont les significations suivantes :

s : singulet

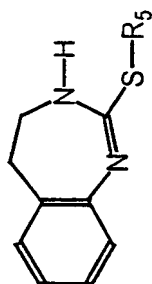
d : doublet

30

t : triplet

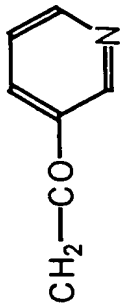
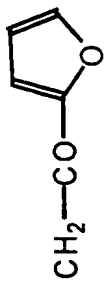
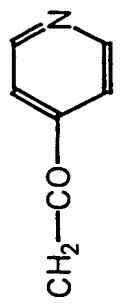
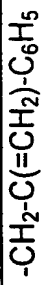
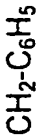

m : massif.

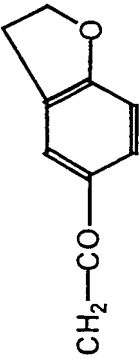
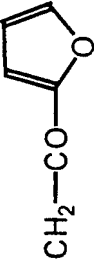
Tableau 1

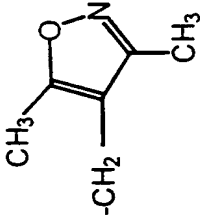
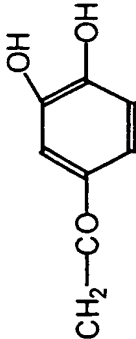
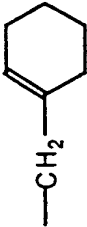


Exemple	R <sub>5</sub>	F (°C)	RMN <sup>1</sup> H δ(ppm)
9	CH <sub>2</sub> -CO- <sup>1</sup> Bu	200-200,5	S = CDCl <sub>3</sub> 1,2(9H,s);3,2(2H,m);7(1H,d,J=7,5Hz); 7,1(1H,t,J=7,5Hz);7,3(1H,t,J=7,5Hz);7,5(1H échangeable,s);7,8(1H,d,J=7,5Hz).
10	CH <sub>2</sub> -CO-CO-Oet	174-175	S = DMSO-d6 1,2(3H,t,J=7,1Hz);3,2(2H,m);3,7(2H,m);3,7,(1H,d,J= 12,3Hz);4,0(1H,d,J=12,3Hz);4,2(2H,m,J=7,1Hz);7,3(4 H,m);8,7 (1H échangeable,s);12,3(1H échangeable,s).
11, HBr		119-119,5	S = DMSO-d6 1,5-1,7(9H,m); 3,1(2H,m); 3,6(2H,m); 4(2H);5(1H); 5,3(1H);7,1-7,4(4H,m) ; 10,5(1H échangeable,s);11,5 (1H échangeable,s).
12	CH <sub>2</sub> -CO-	194-195	S = DMSO-d6 3(2H,m);3,3(1H,m);3,6(1H,m);3,8(1H,d,J=12,2Hz); 4(1H,d,J=12,2Hz).



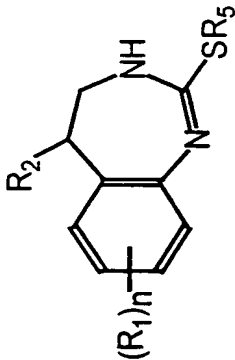
13		200-200,5	S = DMSO-d6 2,9(2H,m);3,1(1H,m);3,3(1H,m);3,4(1H,d,J=11,8Hz) ; 3,6(1H,d,J=11,8Hz); 6,8(1H,m);6,9(2H,m);7,1(1H,m) ;7,4(1H échangeable,s) ; 7,5(1H,m);7,9(1H,m); 8,6(1H,m);8,8(1H,m).
14		158-158,5	S = DMSO-d6 3(2H,m);3,3(2H,m);3,5(1H,d,J=11,8Hz);3,9(1H,d,J= 11,8Hz); 6,6-6,8 (2H, 2m) ; 7 (1H, t, J = 1,5 Hz) ;7,1(2H,d);7,25(1H,t) ; 7,5(1H,s);7,9(1H,s).
15		217,2- 217,4	S = DMSO-d6 2,9(2H,m);3,1(1H,m);3,3(1H,m);3,4(1H,d,J=12,1Hz);3, 5(1H,d,J=12,1Hz);7,5(1H échangeable,s); 6,8- 7,2(4H,m) ; 7,5(2H,d,J=6Hz) ; 8,6(2H,d,J=6Hz).
16		209,8-210	S = DMSO-d6 3,1(2H,m);3,6(2H,m);4,5(2H,s);5,5(1H,s);5,6(1H,s);7,2 -7,5(9H,m);10,5(1H échangeable,s);
17		187,5-188	S = DMSO-d6 4,8(2H,s);3(2H,m);3,6(2H,m);7,1-7,5(m).
18		159,7-160	S = DMSO-d6 1,5(6H);3(2H);3,5(2H);3,9(2H);5,1(1H);7,4(4H);10,8(1 H échangeable);11,5(1H).

19		187-187,5	S = DMSO-d6 2,7-3,4(8H,m);4,4(2H,m);6,6-7,3(7H,m)
20		199-199,2	S = DMSO-d6 3,8(1H,d,J=12,3Hz);4,0(1H,d,J=12,3Hz);3- 3,7(4H,m);6,5-7,8(7H,m);8,7(1H échangeable,s) ; 13(1H échangeable,s).
21	-CH <sub>2</sub> -CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	210°C	S=DMSO-d6 2,7-2,8(2H,m);2,8-2,9(1H,m);3,1-3,2(1H,m) ; 3,3(1H,d,J=12Hz) ; 3,4(1H,d,J=12Hz) ; 6,7-7,0(5H,m) ; 7,2-7,4(4H,m).
22	-CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>3</sub>	184-186	S=DMSO-d6 1,4(3H,s);2,9(2H,m);3,2(1H,d,J=11Hz);3,3(1H,d,J=11 Hz);3,3-3,5(2H,m);6,5(1H,s);6,8-7,1(4H,m).
23	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	152-154	S=DMSO-d6 0,9(3H,t,J=7Hz);1,5-1,6(2H,m);3,0-3,1(2H,m) ; 3,3(2H,t,J=7Hz) ; 3,5-3,6(2H,m) ; 7,0-7,1(1H,m);7,2- 7,3(2H,m); 7,3-7,4(1H,m).
24	-CH <sub>2</sub> -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	134-136	S=CDCl <sub>3</sub> 0,8(3H,t,J=7Hz);1,2-1,4(12H,m);1,7-1,8(2H,m);2,8- 3,0(3H,m);3,3-3,4(2H,m);3,6- 3,7(1H,m);4,0(1H,s,proton échangeable avec D <sub>2</sub> O);6,8-6,9(2H,m);7,0-7,1(2H,m).
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	150-152	S=DMSO-d6 0,7-0,9(3H,m);1,1-1,3(10H,m);1,4-1,6(2H,m);2,5- 2,6(2H,m);3,1-3,2(2H,m);4,2-4,3(2H,m);6,8(1H,s);7,0- 7,1(1H,m);7,1-7,4(3H,m).

26	-CH <sub>2</sub> -CO-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	185-187	S=DMSO-d <sub>6</sub> 2,8-2,9(5H,m);3,2(1H,d,J=12Hz);3,3-3,4(1H,m);3,5-3,6(1H,m);6,5(1H,s,échangeable avec CF <sub>3</sub> COOD);6,7-6,9(4H,m);7,1-7,2(5H,m).
27	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH <sub>2</sub>	170-172	S=DMSO-d <sub>6</sub> 1,6(3H,s);2,8-2,9(2H,m);3,4-3,5(2H,m);3,9(2H,s);4,7(1H,s);4,8(1H,s);6,9-7,1(3H,m);7,3-7,4(1H,m).
28		121-123	S = DMSO-d <sub>6</sub> 2,5(3H,s);2,6(3H,s);3,2-3,3(2H,m);3,6(2H,s,échangeable avec CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> D);3,8-3,9(2H,m);4,8(2H,s);7,4-7,6(3H,m);7,7-7,8(1H,m).
29		180-185	S = DMSO-d <sub>6</sub> 2,85-3,66(6H,m);6,77-7,26(8H,m);9,06(2H,s,échangeable CF <sub>3</sub> COOD).
30		74-76	S=CDCl <sub>3</sub> 1,6-1,4(4H,m);2,0-1,9(4H,m);3,0-2,9(2H,m);3,7-3,5(4H,m);5,0(1H,s,échangeable D <sub>2</sub> O);5,6(1H,s);7,1-6,8(4H,m).

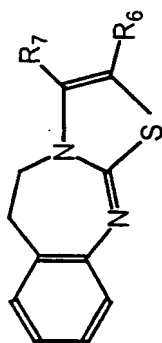
Les trois composés suivants du tableau 2 illustrent par ailleurs la préparation de composés de formule I dans lesquels  $X = S$ ,  $R_4 = H$ ,  $R_3 = H$ .

Tableau 2

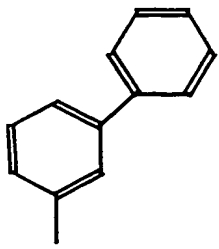
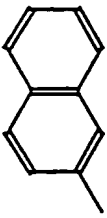
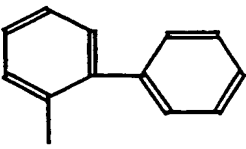
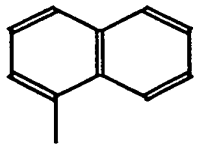


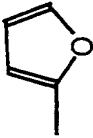
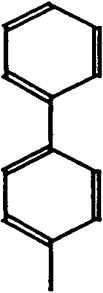
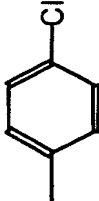
Ex	n/R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>5</sub>	F(°C)	RMN <sup>1</sup> H δ(ppm)
31	0/-		 CH <sub>2</sub> -CO-	202-204	S = DMSO-d <sub>6</sub> 3,4-3,2(4H,m) ; 4,4-4,3 (1H,m) ; 7,9-6,7 (17H, m)
32	0/-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OH	181-185	-
33	1/7-Cl	H	 CH <sub>2</sub> -CO-	190-192	S=DMSO-d <sub>6</sub> 2,75(m,2H);2,9- 3,0(m,1H);3,1- 3,2(m,1H);3,3(d,J=12Hz,1H) ;3,4(d,J=12Hz,1H);6,9- 6,8(m,2H);7,1- 7,0(m,1H);7,6-7,2(m,9H).

Tableau 3

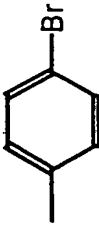
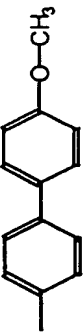
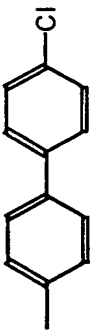
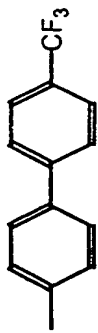
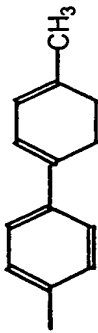
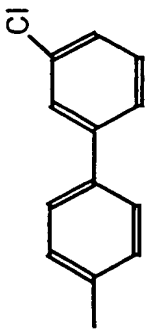


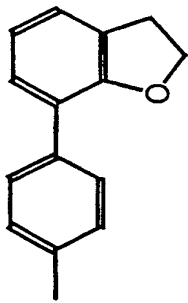
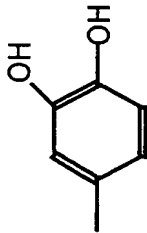
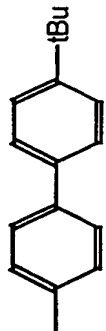
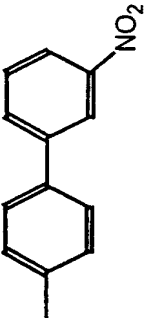
Ex	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	F(°C)	RMN <sup>1</sup> H : δ(ppm)
34	-CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	112-113	S = DMSO-d <sub>6</sub> 2,1(3H,s);3,1(2H,m);3,9(2H,m);7,7,3(4H,m);7,6-7,7(5H,m).
35	-H	-CO-Oet	140-150	S = DMSO-d <sub>6</sub> 1,5(3H,t,J=7,1Hz);3,5(2H,m);4,5(2H,d,7,1Hz);4,9(2H,m);7,3-7,6(4H,m);8,2(1H,s).
36	-H		231-233	S = DMSO-d <sub>6</sub> 1,3(3H,t,J=7,1Hz);4,3(2H,d,J=7,1Hz);3,3(2H,m);4,2(2H,m);7,2-7,4(5H,m);7,7(2H,d,J=8,2Hz) ; 8,1(2H,d,J=8,2Hz).
37	-H	<sup>t</sup> -Bu	112,3	S = DMSO-d <sub>6</sub> 1,26(9H,s);3,1(2H,m);4,1(2H,m);1,95(1H,s);6,7-7(4H,m).

38	-H		138-139	S = DMSO-d6 3(2H,m) ; 4(2H,m) ; 6,5(1H,s);6,8(1H,t,J=7,3Hz); 6,9(2H,m) ; 7,1(1H,t,J=7,3Hz) ; 7,4- 7,6(5H,m) ; 7,7(4H,m).
39	-H		188,5-189,5	S = DMSO-d6 6,6(1H,s);6,9-7,3(4H,m) ; 7,7(3H,m) ; 8,1(4H,m) ; 3,1(2H,m) ; 4,1(2H,m).
40	H		198,5-199	S = CDCl3 2(1H,m);2,6(1H,m);3,4(2H,m);6(1H,s); 6,7(2H,m);7,1(2H,m);7,3-7,6(9H,m).
41	-H		209,3	S = DMSO-d6 2,9(2H,m);3,5(2H,m);6,4(1H,s);6,7(1H,m) );6,8(1H,m);7(1H,m);7,1(1H,m);7,6(4H, m);7,7(1H,m);8(2H,m).
42	-C6H5	H	199,5-200	S = DMSO-d6 3(2H,m);4(2H,m);6,8-7,3(10H,m).

43	-H		157-158	S = DMSO-d6 3,1(2H,m); 4,2(2H,m); 6,5(1H); 6,8(1H,s); 6,9-7,3(5H,m); 7,7(4H,s); 13,5(1H échangeable, s).
44 HCl	-H		299,5-300	---
45	-CH <sub>2</sub> -COOH	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	216	---
46	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	223-231	S=DMSO-d6 3,4-3,5(2H,m); 4,3-4,4(2H,m); 7,3-7,5(4H,m); 7,6-7,7(6H,m); 14 (1H,s, échangeable avec CF <sub>3</sub> COOD).
47	-H	2-naphtyle	188,5-189,5	-----
48	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	112-113	
49	-H		154°C	S = CDCl <sub>3</sub> 3,04-3,08(2H,m); 3,9-3,93(2H,m); 5,94(1H,s); 6,9-6,95(2H,m); 7,18-7,29(4H,m); 7,41-7,44(2H,m).
50	-H	-CH <sub>3</sub>	194-196	S=DMSO-d6 0,7(3H,s); 3,3-3,4(2H,m); 4,3-4,4(2H,m); 7,0(1H,s); 7,1-7,2(1H,m); 7,3-7,4(2H,m); 7,50-7,55(1H,m).
51	-H	-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	130-132	S=CDCl <sub>3</sub> 2,8-2,9(2H,m); 3,7(2H,s); 3,7-3,5(2H,m); 5,6(1H,s); 6,7-6,8(2H,m); 7,0-7,3(7H,m).

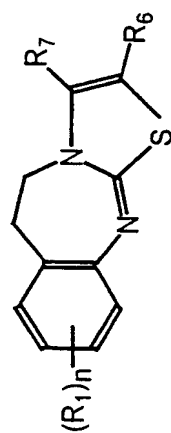


52	-H		154°C	S=CDCl <sub>3</sub> 3,26-3,29(2H,m);4,12-4,15(2H,m);6,15(1H,s); 7,11-7,18(2H,m); 7,36-7,5(4H,m); 7,78-7,8 (2H, m)
53	-H		189°C	S=CDCl <sub>3</sub> 3,04-3,07(2H,m);3,85(3H,s);3,96-4(2H,m); 5,92(1H,s); 6,86-7,6(12H,m).
54	-H		226-228	S=DMSO-d <sub>6</sub> 3,0(2H,m);3,9(2H,m);6,4(1H,s);6,8-7,0(4H,m); 7,5-7,6(4H,m); 7,7-7,8(4H,m).
55	-H		201°C	S=CDCl <sub>3</sub> 2,88-2,91(2H,m);3,79-3,82(2H,m); 5,79(1H,s);6,68-6,77(2H,m);6,96-7,02(2H,m);7,07-7,26(2H,m);7,46-7,56(6H,m).
56	-H		213	S=CDCl <sub>3</sub> 2,58(3H,s);3,24(2H,t,J=4,6Hz);4,16(2H,t; J=4,6Hz); 6,11(1H,s); 7,02-7,12(2H,m); 7,31-7,81(10H,m).
57	-H		174-175	S=CDCl <sub>3</sub> 3,23(2H,q,J=2,33Hz); 4,14(2H,q,J=2,33Hz); 6,14(1H,s); 7,07-7,09(2H,m); 7,34-7,79(10H,m).

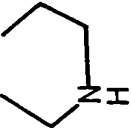
58	-H		173	S=CDCl <sub>3</sub> 3,08(2H,t,J=4,6Hz); 3,32(2H,t,J=8,75Hz); 4,02(2H,t,J=4,6Hz); 4,67(2H,t,J=8,78Hz); 5,96(1H,s); 6,88-7,01(3H,m); 7,2- 7,4(6H,m); 7,77-7,86(2H,m).
59	-H		183-185	S=DMSO-d <sub>6</sub> 3,11-3,12(2H,m); 3,98- 4,01(2H,m); 6,28(1H,s); 6,81- 7,23(7H,m); 9,4(2H,s; échangeable CF <sub>3</sub> COOD).
60	-H		176	S=CDCl <sub>3</sub> 1,52(9H,s); 3,21(2H,q,J=2,3Hz); 4,14(2H, q,J=2,3Hz) ; 6,09(1H,s); 7-7,07(2H,m); 7- 32-7,8(10H,m).
61	-H		120-123	S = CDCl <sub>3</sub> 3,15(2H,t,J=4,65Hz); 4,07(2H,t,J=4,65 Hz) ; 6,08(1H,s) ; 6,96-8,54(12H,m).

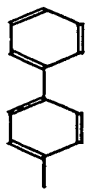
Le tableau 4 suivant illustre en outre la préparation de composés répondant à la formule suivante :

Tableau 4



Ex	n/R <sub>1</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>7</sub>	F(°C)	RMN <sup>1</sup> H:δ(ppm)
62	O/-	CH <sub>2</sub> -CO-OEt	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	192-193	-
63	O/-	-H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NEt <sub>2</sub>	104-106	-
64	O/-			223-225	-

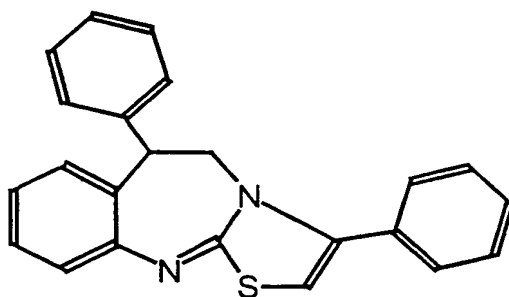
65	Oil-		299-301	-----
66	1/7-Cl	-H	190-192	S=CDCl <sub>3</sub> 3,0-2,9(2H,m); 3,9-3,8 (2H,m); 5,9(1H,s);6,8(1H,m); 7,1-6,9(2H,m);7,6-7,3(9H,m).



**EXEMPLE 66**

En utilisant les procédés illustrés dans les exemples précédents, on  
5 prépare le composé de formule :

10

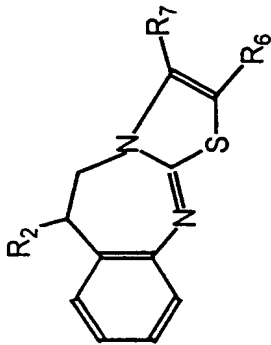


présentant un point de fusion de 184-185° C.

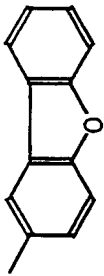
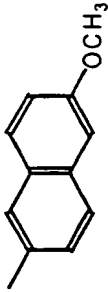
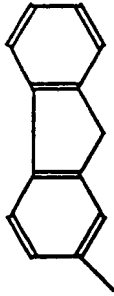
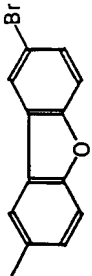
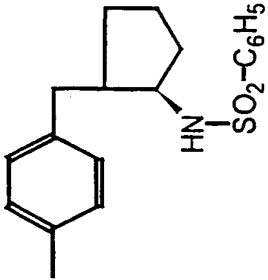
15 L'invention concerne en outre les compositions pharmaceutiques contenant une quantité efficace d'au moins un composé de formule I tel que défini ci-dessus en association avec au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

20 Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation d'un composé de formule I tel que défini ci-dessus pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter les dyslipidémies, l'athérosclérose, le diabète ou ses complications.

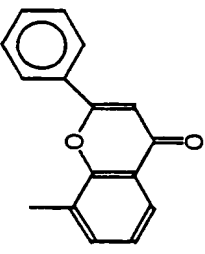
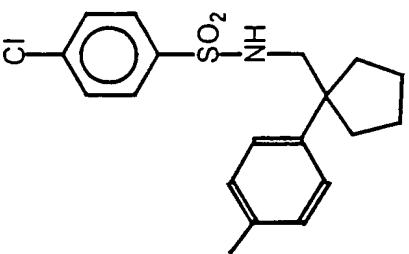
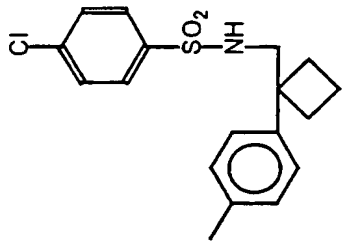
TABLEAU 5

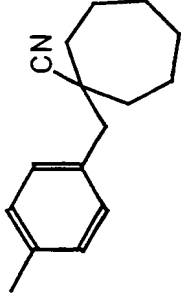
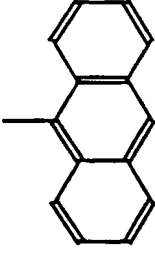
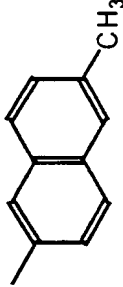
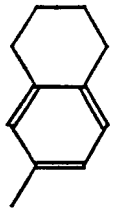


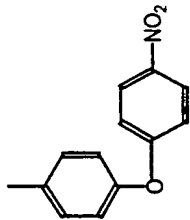
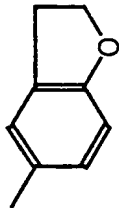
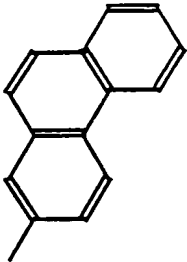
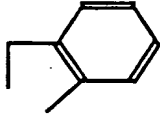
Exemple	R <sub>2</sub>	R <sub>7</sub>	R <sub>6</sub>	Données de caractérisation
67	H	4-phénoxyphényle	H	F = 204 - 205 °C RMN 300 MHz (DMSO) : 3,2 (2 H, m) ; 4,1 (2 H, m) ; 6,3 (1 H, s) ; 6,8 - 6,9 (2 H, m) ; 6,9 - 7,0 (2 H, m) ; 7,1 - 7,2 (4 H, m) ; 7,2 - 7,3 (1 H, m) ; 7,4 - 7,5 (4 H, m) MS : 371,3 (ES+)
68, HCl	H	4-(p-chlorobenzoyl)phényle	H	F = 253 - 255 °C RMN 300 MHz (DMSO) : 3,2 (2 H, m) ; 4,2 (2 H, m) ; 7,1 - 7,5 (5 H, m) ; 7,68 (2 H, d, J = 8,7 Hz) ; 7,73 (2 H, d, J = 8,7 Hz) ; 7,81 (2 H, d, J = 8,7 Hz) ; 7,89 (2 H, d, J = 8,7 Hz) ; 12,9 (1 H, s) MS : 417,3 (ES+)
69, HCl	H	3,4-éthylènedioxyphényle	H	RMN 300 MHz (DMSO) : 3,2 - 3,3 (2 H, m) ; 4,1 - 4,2 (2 H, m) ; 4,3 (4 H, s) ; 6,9 - 7,0 (3 H, m) ; 7,1 - 7,2 (2 H, m) ; 7,2 - 7,3 (1 H, m) ; 7,3 - 7,4 (2 H, m) ; 13,0 (1 H, s) MS : 337,3 (ES+)

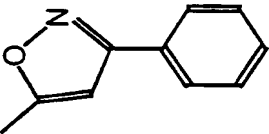
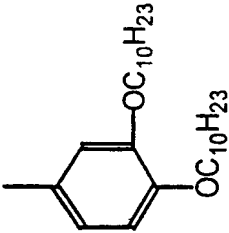
70, HCl	H	4-cyanophényle	H	MS : 304 (ES+)
71, HCl	H	3,4-méthylènedioxyphényle	H	MS : 322,8 (ES+)
72, HCl	H		H	MS : 368,8 (ES+)
73, HCl	H		H	MS : 358,8 (ES+)
74, HCl	H	3,4,5-triméthoxyphényle	H	MS : 369 (ES+)
75, HCl	H		H	MS : 367 (ES+)
76, HCl	H		H	MS : 447 et 449 (ES+)
77, HCl	H		H	MS : 516 (ES+)
78, HCl	H	3-cyanophényle	H	MS : 304 (ES+)

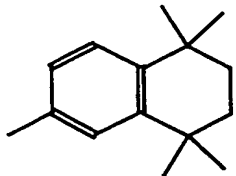
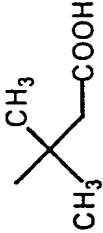
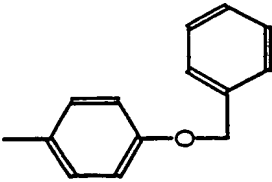
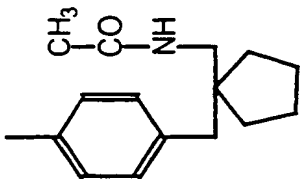


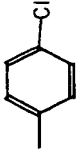
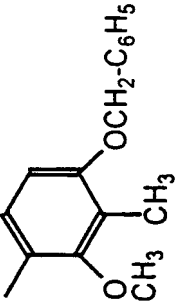
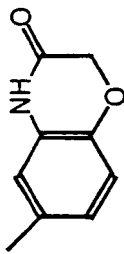
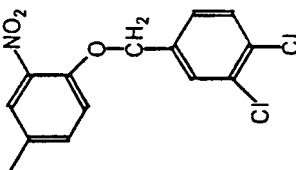
79, HCl	H	benzothiényl-3-yle	H	MS : 335 (ES+)
80, HCl	H		H	MS : 440,8 (ES+) (+H <sub>2</sub> O) ; 438,8 (ES-) (+H <sub>2</sub> O)
81, HCl	H		H	MS : 550, 551, 552 et 553 (ES+)
82, HCl	H		H	MS : 536, 537, 538 et 539 (ES+) ; 534, 535, 536 et 537 (ES-)

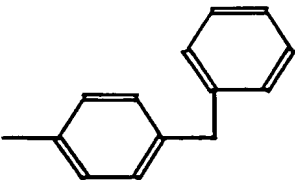
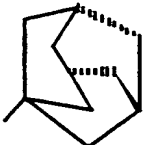
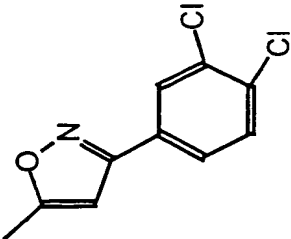
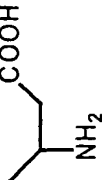
83, HCl	H		H	MS : 414 (ES+)
84, HCl	H	4-carboxyméthyl	H	MS : 337 (ES+)
85, HCl	H		H	MS : 379 (ES+)
86, HCl	H		H	MS : 343,2 (ES+)
87, HCl	H	4-méthylthiophényle	H	MS : 325,2 (ES+)
88, HCl	H		H	MS : 333,2 (ES+)
89, HCl	H	3-(phénylsulfonyl)phényle	H	MS : 419,2 (ES+)
90, HCl	H	2-trifluorométhoxyphényle	H	MS : 363,1 (ES+)

91, HCl	H		H	MS : 416,2 (ES+)
92, HCl	H		H	MS : 321,2 (ES+)
93, HCl	H	4-(hydroxyéthoxy)phényle	H	MS : 339,1 (ES+)
94, HCl	H		H	MS : 379,2 (ES+)
95, HCl	H	3-nitro-4-phénylthio-phényle	H	MS : 432,1 (ES+)
96, HCl	H	<p><math>R_6 + R_7 =</math></p>  <p>l'atome de carbone <math>sp_3</math> étant relié à CS</p>	H	MS : 291,1 (ES+)

97, HCl	H	4-(difluorométhoxy)phényle	H	F = 278,5 - 279 °C RMN 300 MHz (CDCl <sub>3</sub> ) : 3,1 - 3,3 (2 H, m) ; 4,1 - 4,3 (2 H, m) ; 6,7 (1 H, t, J = 72,6 Hz) ; 7,1 - 7,6 (8 H, m) ; 8,1 (1 H, d, J = 8,7 Hz) ; 14,7 (1 H, s) MS : 345,1 (ES+)
98, HCl	H	3-méthyl-benzothien-2-yle	H	MS : 349,1 (ES+)
99, HCl	H		H	MS : 346,1 (ES+)
100	H		H	MS : 591,4 (ES+)
101, HCl	H	4-(phénylsulfonyl)phényle	H	MS : 419,1 (ES+)

102	H		H	MS : 389,2 (ES+)
103, HCl	H		H	MS : 303,1 (ES+)
104	H		H	MS : 383,4 (ES-)
105	H		H	MS : 432,5 (ES+)

106	H	4-(diéthylamino)phényle	H	MS : 350,4 (ES+)
107	H	phényle		MS : 389 (ES+)
108	H	4-morpholinophényle	H	MS : 364,4 (ES+)
109	H		H	MS : 429,3 (ES+)
110	H		H	MS : 350,3 (ES+), 348,3 (ES-)
111	H		H	MS : 498,1 et 500,1 (ES+)

112	H		H	MS : 369,4 (ES+)
113	H		H	MS : 337,4 (ES+), 335,4 (ES-)
114	H	4-pyrrolidinophényle	H	MS : 348,2 (ES+)
115	H		H	MS : 432,1 (ES+) (+H <sub>2</sub> O)
116	H		H	MS : 290,2 (ES+), 288,3 (ES-)

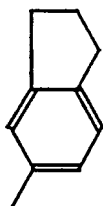
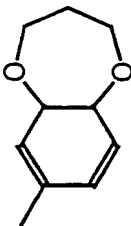

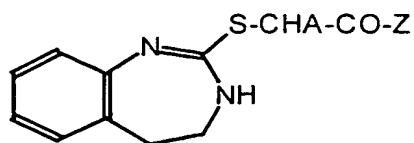
117	H		H	MS : 319,2 (ES+), 317,3 (ES-)
118, HCl	H		H	MS : 351,1 (ES+)
119	H		H	MS : 353,3 (ES+)

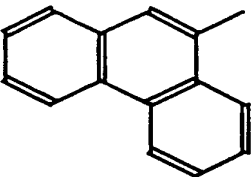
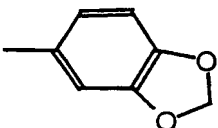
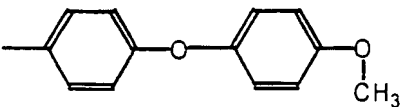
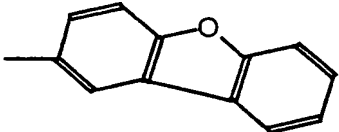
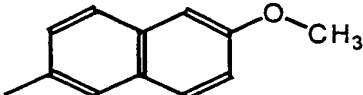
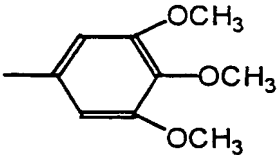
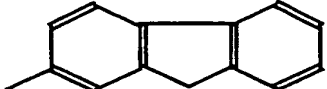
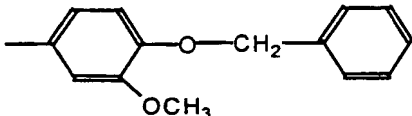


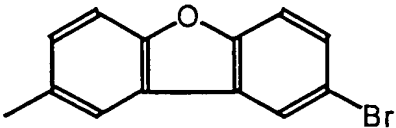
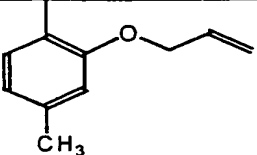
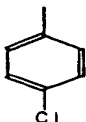
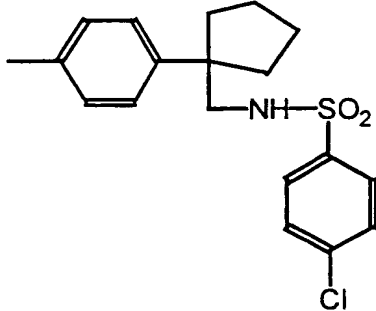
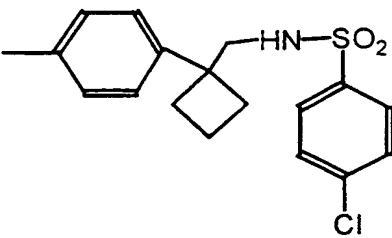
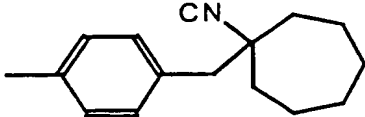
TABLEAU 6

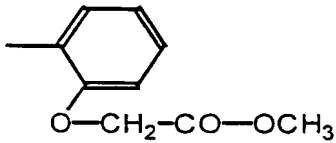
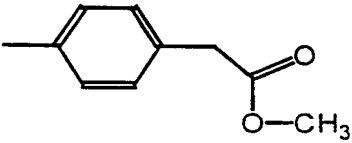
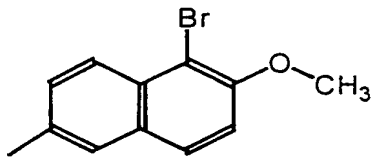
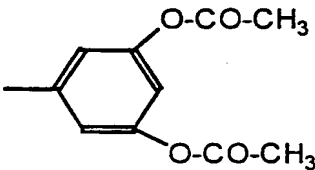
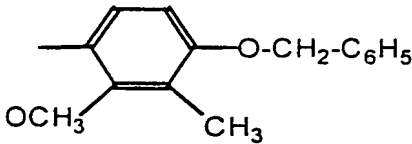
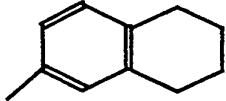


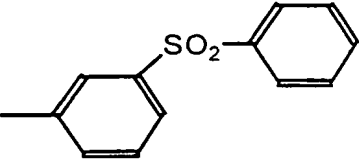
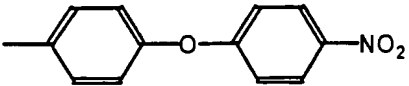
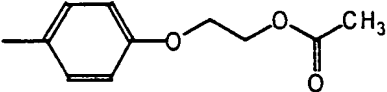
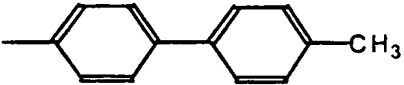
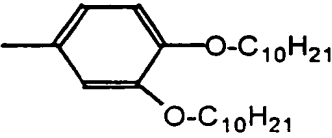

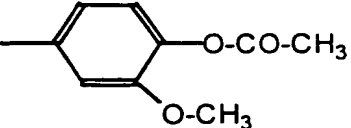
5

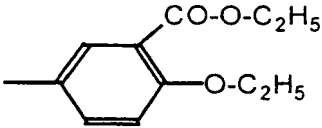
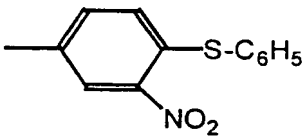
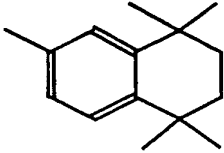
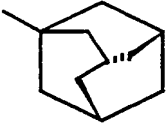
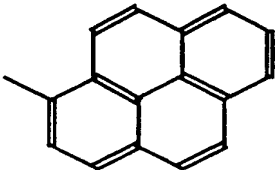
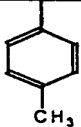
Exemple	A	Z	Données de caractérisation
120	H		F = 198° C RMN 300 MHz (DMSO) : 2,8-2,9(2H,m) ; 3,0-3,1(1H,m) ; 3,2-3,3(1H,m); 3,4-3,6(2H,m) ; 6,8-6,9(1H,m); 6,9-7,2(9H,m) ; 7,4-7,5(2H,m) ; 7,5-7,6(2H,m) MS : 387,3 (ES-)
121	H		F = 232 -233 °C RMN 300 MHz (DMSO) : 2,6 (2 H, m) ; 2,8 (1 H, m) ; 3,1 (1 H, m) ; 3,2 - 3,4 (2 H, m) ; 6,8 - 6,9 (1 H, m) ; 6,9 - 7,0 (2 H, m) ; 7,0 - 7,2 (1 H, m) ; 7,3 - 7,4 (1 H, s) ; 7,6 - 7,7 (2 H, m) ; 7,7 - 7,8 (6 H, m) MS : 435,4 (ES+)
122	H	4-trifluorométhylphényle	MS : 365,2 (ES+)
123	H	4-cyanophényle	MS : 322,2 (ES+)
124	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	MS : 373,3 (ES+)
125	-CH <sub>3</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	RMN 300 MHz (DMSO) : 1,1 (3 H, d, J = 7,2 Hz) ; 2,8 - 3,0 (2 H, m) ; 3,0 - 3,3 (2 H, m) ; 3,9 (1 H, q, J = 7,2 Hz) ; 6,8 - 7,2 (5 H, m) ; 7,3 - 7,6 (5 H, m) MS : 311,3 (ES+)
126	H		MS : 440,8 (ES+)

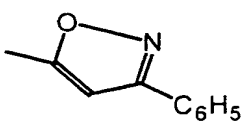
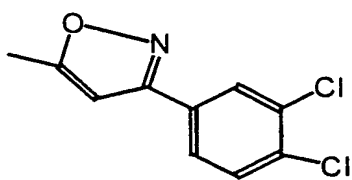
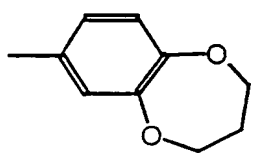
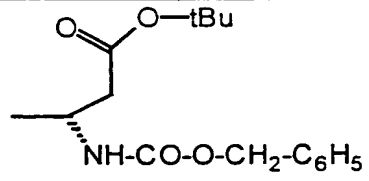
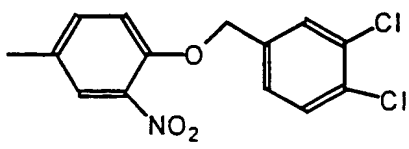
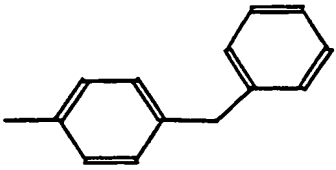
127.	H		MS : 394,8 (ES-)
128	H		MS : 340,7 (ES+)
129	H		MS : 416,9 (ES-)
130	H		MS : 386,8 (ES+)
131	H		MS : 376,8 (ES+)
132	H		MS : 387 (ES+)
133	H		MS : 385 (ES+)
134	H		MS : 433 (ES+)

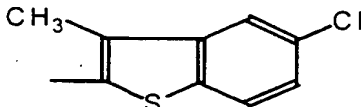
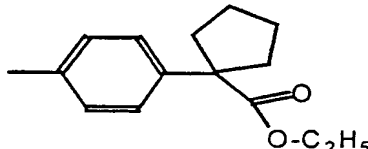
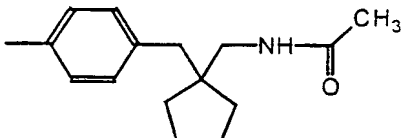
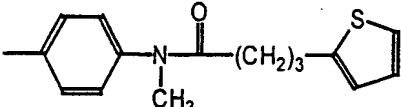
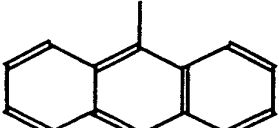
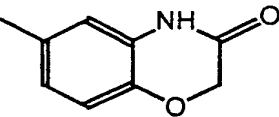
135	H	4-carboxyméthylphényle	MS : 355 (ES+)
136	H		MS : 465 et 467 (ES+)
137	H		MS : 367 (ES+)
138	H	4-trifluoromésyloxyphényle	MS : 445 (ES+)
139		-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	MS : 407 (ES+)
140	H	benzothiën-3-yle	MS : 353 (ES+)
141	H		MS : 568, 569, 570 et 571 (ES+)
142	H		MS : 554, 555, 556 et 557 (ES+) ; 552, 553, 554 et 555 (ES-)
143	H	4-cyanométhylphényle	MS : 336 (ES+), 334 (ES-)
144	H		MS : 432 (ES+)

145	H		MS : 385 (ES+); 429 (+HCOOH) et 383 (ES-)
146	H		MS : 369 (ES+), 367 (ES-)
147	H		MS : 455 et 457 (ES+)
148	H	4-morpholinophényle	MS : 382 (ES+)
149	H		MS : 413,5 et 454,5 (+CH3CN) (ES+)
150	H		MS : 447 (ES+)
151	H	4-méthylthiophényle	MS : 343,2 (ES+)
152	H	2-chlorothiényne	MS : 337,1 (ES+), 335,1 (ES-)
153	H		MS : 351,2 (ES+), 349,2 (ES-)

154	H		MS : 437,2 (ES+)
155	H	2-trifluorométhoxy-phényle	MS : 381,2 (ES+)
156	H		MS : 434,2 (ES+), 432,2 (ES-)
157	H		MS : 399,3 (ES+), 397,4 (ES-)
158	H		MS : 387,4 (ES+), 385,4 (ES-)
159	H		MS : 609,6 (ES+), 607,6 (ES-)
160	H		MS : 371,3, 372,3 et 373,3 (ES+) ; 369,4 (ES-)
161	H		MS : 385,3, 386,4 et 387,4 (ES+) ; 383,4 (ES-)

162	H		MS : 413,4 (ES+), 411,4 (ES-)
163	H		MS : 450,3 (ES+), 448,4 (ES-)
164	H		MS : 407,4 (ES+), 405,5 (ES-)
165	H		MS : 355,4 (ES+), 353,4 (ES-)
166	H	$\text{—C(CH}_3)_2\text{—CH}_2\text{—CO—O—C}_2\text{H}_5$	MS : 349,4, 350,4 et 351,4 (ES+), 347,4 (ES-)
167	H		MS : 421,4 (ES+), 419,4 (ES-)
168	CH <sub>3</sub>	4-bromophényle	MS : 389,3 et 391,3 (ES+) ; 387,3 et 389,3 (ES-)
169	H	pentafluoroéthyle	MS : 339,3 (ES+), 337,3 (ES-)
170	H	4-pyrrolidinophényle	MS : 366,4 (ES+), 364,4 (ES-)
171	H	4-(difluorométhoxy)phényle	MS : 363,3 (ES+), 361,3 (ES-)
172	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-chlorophényle	MS : 407,3 (ES+), 405,3 (ES-)
173		4-chlorophényle	MS : 421,3 (ES+) ; 419,4 (ES-)
174	-CH <sub>3</sub>	3-chloro-4-méthylphényle	MS : 359,3 (ES+), 357,3 (ES-)

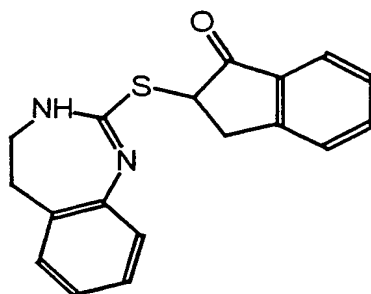
175	H	3-méthylbenzothièn-2-yle	MS : 365,3 (ES-)
176	H		MS : 364,3 (ES+), 362,3 (ES-)
177	H		MS : 433,2 (ES+)
178	H		MS : 369,3 (ES+), 367,4 (ES-)
179	H		MS : 498,4 (ES+)
180	H	4-cyclohexylphényle	MS : 379,4 (ES+), 377,4 (ES-)
181	H		RMN 300 MHz (DMSO) : 2,8 - 2,9 (2 H, m) ; 3,0 - 3,4 (2 H, m) ; 3,4 - 3,6 (2 H, m) ; 5,4 (2 H, s) ; 6,8 - 6,9 (1 H, m) ; 6,9 - 7,0 (2 H, m) ; 7,1 - 7,2 (1 H, m) ; 7,4 - 7,5 (3 H, m) ; 7,6 - 7,8 (3 H, m) ; 8,0 - 8,1 (1 H, m) MS : 517,3 (ES+), 514,3 (ES-)
182	H	4-trifluorométhylthiophényle	MS : 397,3 (ES+), 395,3 (ES-)
183	H		MS : 387,4 (ES+), 385,4 (ES-)

184	-H		RMN 300 MHz (DMSO) : 2,4 (3 H, s) ; 2,8 - 2,9 (2 H, m) ; 3,1 - 3,4 (2 H, m) ; 3,4 - 3,7 (2 H, m) ; 6,8 - 7,2 (4 H, m) ; 7,4 - 7,5 (1 H, m) ; 7,7 - 7,8 (2 H, m) ; 7,9 - 8,0 (1 H, m) MS : 401,3 (ES+) ; 399,3 (ES-)
185	-CH <sub>3</sub>	4-fluorophényle	MS : 329,3 (ES+) ; 327,3 (ES-)
186	H		MS : 437,5 (ES+), 435,5 (ES-)
187	H		MS : 450,5 (ES+), 448,5 (ES-)
188	H		MS : 478,4 (ES+), 476,4 (ES-)
189	H		MS : 397,1 (ES+), 395,0 (ES-)
190	H		MS : 368,2 (ES+), 366,2 (ES-)
191	H	4-méthylcarbonylaminophényle	MS : 354,2 (ES+), 352,2 (ES-)



**EXEMPLE 192**

5

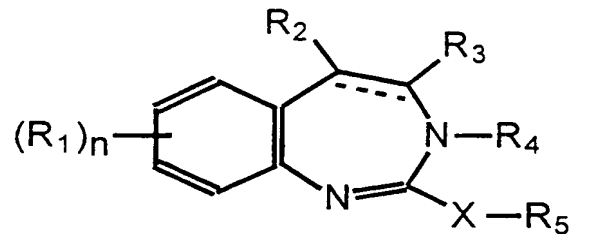


10 MS : 309,3, 310,3 et 311,3 (ES+), 307,3 (ES-)

## REVENDICATIONS

1. Dérivé de benzodiazépine de formule I :

5



dans laquelle

10

les pointillés indiquent la présence éventuelle d'une double liaison ;

R<sub>1</sub> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, halogène, nitro, hydroxy ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle (éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, halogène, nitro ou hydroxy) ;

15

n représente 0, 1, 2, 3 ou 4 ;


R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre hydrogène ; (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle éventuellement halogéné ; (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alcoxy ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; hétéroaryle ; hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryloxy ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy ; hétéroaryloxy ; ou hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy ; dans  
20 lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle éventuellement halogéné, nitro et hydroxy ;

R<sub>4</sub> représente hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, ledit groupe aryle étant éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy éventuellement  
25 halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle éventuellement halogéné, nitro ou hydroxy ;

X représente S, O ou -NT où T représente un atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylcarbonyle ;

R<sub>5</sub> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ; hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)cycloalcényl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle  
30 ; hétéroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par oxo et éventuellement condensé à (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, l'ensemble étant

éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CR}_a=\text{CR}_b\text{R}_c$  (dans lequel  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  et  $\text{R}_c$  sont indépendamment choisis parmi  $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ alkyle,  $(\text{C}_2-\text{C}_{18})$ alcényle, hydrogène et  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})$ aryle) ; un groupe  $-\text{CHA}-\text{CO}-\text{Z}$  {où Z représente  $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ alkyle  
 5 éventuellement halogéné ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ alcoxy éventuellement halogéné ;  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ cycloalkyle ;  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ cycloalkyle éventuellement substitué par oxo et éventuellement condensé à  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})$ aryle ;  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})$ aryl- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ alkyle ;  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})$ aryl- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxycarbonyl-amino- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle où alkyle est éventuellement substitué par  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxycarbonyl- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle ;  $(\text{C}_1-$   
 10  $\text{C}_{12})$ alcoxycarbonyl ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxycarbonyl- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle ;  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aryle ;  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})$ aryle condensé à un hétérocycle insaturé éventuellement substitué par oxo ; ou hétéroaryle ;

les parties aryle, hétérocycle, cycloalkyle et hétéroaryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène ; hydroxy ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle  
 15 éventuellement halogéné ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxy éventuellement halogéné ; nitro ; cyano ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkylènedioxy ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkylène ; carboxy- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle ;  $(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ alcényloxy ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkylsulfonyloxy éventuellement halogéné ; cyano- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle ; -Cy-alk-NH-SO<sub>2</sub>-Ar où alk représente  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle, Cy représente  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su  
 20 tels que définis ci-dessous et Ar représente  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})$ aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; -alk-Cy où alk et Cy sont tels que définis ci-dessus ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxycarbonyl- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxy ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxycarbonyl- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle ; hétérocycle saturé éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-  
 25 dessous ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkylcarbonyloxy ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkylcarbonylamino ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkylthio éventuellement halogéné ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkylcarbonyloxy- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxy ; un groupe de formule :  $-(\text{CH}_2)_p$  

30

dans lequel  $p = 0, 1, 2, 3, 4$  et où St est  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})$ aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ;  $(\text{C}_1-$

C<sub>12</sub>)alcoxycarbonyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylthio éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous; (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; -Cy-CO-O-alk où alk et Cy sont tels que définis ci-dessus ; -alk-Cy-alk'-NH-CO-alk" où alk et Cy sont tels que définis ci-dessus, alk' et alk" représentent indépendamment l'un de l'autre (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; -NR<sup>o</sup>-CO-alk'-Het où alk' est tel que défini ci-dessus, R<sup>o</sup> représente H ou (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle et Het représente hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; di(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxyphosphoryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryloxy éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle condensé à un hétérocycle insaturé éventuellement substitué sur la partie hétérocycle par oxo, l'ensemble étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylsulfonyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylcarbonyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; et

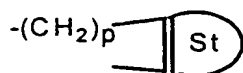
A représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su ou (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle } ;  
ou bien R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>- dans lequel CR<sub>6</sub> est relié à X et dans lequel :

R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ; (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle ; carboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy-carbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; hétéroaryle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; et hétéroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; dans lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy, hydroxy, nitro, halogène ou di(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxyphosphoryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ;

R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ; hydroxy ; di(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkylamino(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle éventuellement halogéné ; carboxy ; carboxy(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle éventuellement substitué par amino ; (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxycarbonyl ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle ; hétéroaryle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; ou  
 5 hétéroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle condensé à un hétérocycle insaturé, éventuellement substitué sur la partie hétérocycle par oxo ; (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)cycloalkyle ;

dans lesquels les parties aryle, hétérocycle, cycloalkyle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par halogène ; hydroxy ; hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy ; (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle éventuellement halogéné ; (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy  
 10 éventuellement halogéné ; carboxy ; (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxycarbonyl ; nitro ; cyano ; cyano(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkylcarbonyloxy ; (C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>)alkylène ; (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkylènedioxy ; (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkylthio ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylthio éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessus ; di(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkylamino ; un groupe de formule :

15



dans lequel p = 0, 1, 2, 3 ou 4 et où St représente (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle ; -alk-Cy-NH-SO<sub>2</sub>-Ar où alk représente (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, Cy représente (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels  
 20 que définis ci-dessous et Ar représente (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; -Cy-alk-NH-SO<sub>2</sub>-Ar où Cy, alk et Ar sont tels que définis ci-dessus ; -alk-Cy où alk et Cy sont tels que définis ci-dessus ; -alk-Cy-alk'-NH-CO-alk" où alk et Cy sont tels que définis  
 25 ci-dessus et alk', alk" représentent indépendamment (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; di(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxyphosphoryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryloxy éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylcarbonyl éventuellement substitué par un ou plusieurs  
 30 substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylsulfonyl éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy dont la partie aryle est éventuellement substituée par un

ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; hétérocycle saturé éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ;

5 Su est choisi parmi hydroxy, halogène, cyano, nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle éventuellement halogéné et (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy éventuellement halogéné ;

ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble une chaîne alkylène en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> éventuellement interrompue par un atome d'azote lequel est éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle , le  
10 cycle formé par CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub> étant éventuellement condensé à (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle (les parties aryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène, nitro, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle éventuellement halogéné ou (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy éventuellement halogéné) ;

à l'exclusion des composés de formule I dans laquelle X = S ; n = 0 ; R<sub>2</sub>  
15 représente méthyle et R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ; R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>- dans lequel CR<sub>6</sub> est relié à X, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ou bien R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe propyle et R<sub>7</sub> est un groupe phényle éventuellement substitué par -OCH<sub>3</sub> ou un groupe hydroxy ;

20 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec des acides ou des bases.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X représente -NT où T est tel que défini à la revendication 1 et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>.

3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce  
25 que R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, nitro et hydroxy.

30 5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que n est 0 ou 1 et R<sub>1</sub> représente un atome d'halogène.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 3 à 5, caractérisé en ce que X représente S ;

R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ;

R<sub>5</sub> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; hydroxy(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalcényle-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; ou isoxazolyle-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; -CH<sub>2</sub>-CR<sub>a</sub>=CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub> où R<sub>a</sub> est un atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle, R<sub>b</sub> est (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou un atome d'hydrogène et R<sub>c</sub> représente un atome d'hydrogène ou (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)alcényle ; un groupe -CH<sub>2</sub>-CO-Z où Z représente (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, hétéroaryle de 5 à 6 chaînons ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle éventuellement condensé à un hétérocycle aromatique ou insaturé de 5 à 7 chaînons ; les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, nitro ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle (éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement halogéné ou nitro) ;

ou bien R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>- dans lequel

R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle (éventuellement substitué par halogène, hydroxy, nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy), carboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, ou bien (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxycarbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; et

R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ; hydroxy ; di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxycarbonyl ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle ; hétéroaryle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxycarbonyl, halogène, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle, (ce dernier étant éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ou nitro) ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle condensé à un hétérocycle aromatique ou insaturé de 5 à 7 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S ; ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble une chaîne alkylène interrompue par un atome d'azote éventuellement substitué par (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle dans lequel la partie aryle est éventuellement substituée par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, hydroxy ou nitro.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que X représente -NT ; et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>- dans lequel R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>7</sub> représente hydroxyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle éventuellement substitué par halogène, nitro, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné ou (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy.

8. Composé selon la revendication 1, choisi parmi les :

3-(biphényl-4-yl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine ;

3-(2-furyl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine ;

3-[4-(éthoxy-carbonyl)phényl]-5,6-dihydrothiazolo-[2,3-b]-1,3-

benzodiazépine ;

1-(2-furyl)-2-(4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazépine-2-ylsulfamyl)éthanone ;

1-(biphényl-4-yl)-2-(4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazépine-2-ylsulfamyl)-éthanone ;

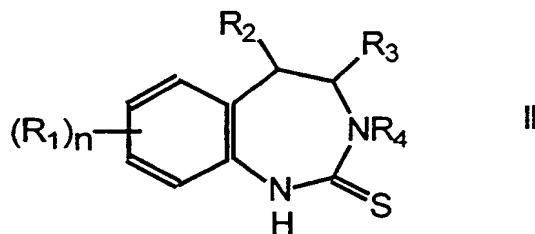
3-(biphényl-3-yl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine ;

1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-(4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazépine-2-ylsulfamyl)éthanone ;

3-(3,4-dihydroxyphényl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine ; et

3-(biphényl-4-yl)-7-chloro-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine.

9. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1 dans laquelle X représente S ; et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> ne forment pas ensemble -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>-, comprenant la réaction d'une thione de formule II :



dans laquelle :

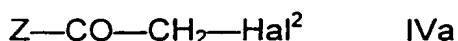
R<sub>1</sub>, n, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis à la revendication 1 avec un dérivé halogéné de formule III :





dans laquelle  $R_5$  est tel que défini à la revendication 1 et  $\text{Hal}^1$  est un atome d'halogène,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkylsulfonyl}$  éventuellement halogéné ou  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{arylsulfonyl}$  éventuellement substitué dans la partie aryle par  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alkyle}$ .

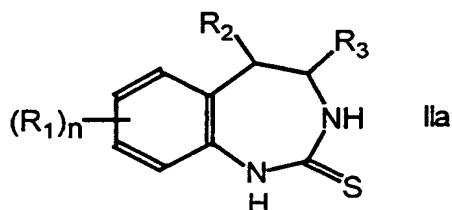
10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on fait réagir la  
5 thione de formule II avec une  $\alpha$ -halogénocétone de formule IVa :



où Z est tel que défini à la revendication 1 et  $\text{Hal}^2$  est un atome d'halogène, de façon à obtenir les composés correspondants de formule I dans laquelle  $R_5$  représente  $-\text{CH}_2\text{-CO-Z}$ .

10 11. Procédé selon la revendication 9 ou la revendication 10, comprenant en outre l'alkylation d'un composé de formule I obtenu selon le procédé de la revendication 9 ou de la revendication 10 dans lequel  $R_4$  représente un atome d'hydrogène au moyen d'un agent d'alkylation approprié, de façon à obtenir le composé correspondant de formule I dans lequel  $R_4$  représente  $(\text{C}_1\text{-C}_{18})\text{alkyle}$ .

15 12. Procédé pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1, dans laquelle X représente S et  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble le groupe  $-\text{CR}_6=\text{CR}_7-$ , comprenant la réaction d'une thione de formule IIa :



20 dans laquelle n,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 1 avec une  $\alpha$ -halogénocétone de formule IVb :

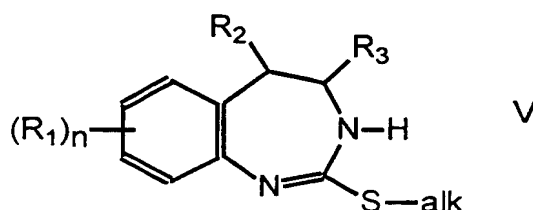


30 dans laquelle  $R_6$  et  $R_7$  sont tels que définis à la revendication 1, et  $\text{Hal}^3$  représente un atome d'halogène, dans un acide carboxylique aliphatique en  $\text{C}_2\text{-C}_6$  à une température comprise entre 90 et 130° C.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'acide carboxylique aliphatique est l'acide acétique.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 13, caractérisé en ce que la température est maintenue entre 100 et 125° C.

5 15. Procédé pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1 dans laquelle X représente -NH, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>-, et R<sub>7</sub> n'est pas hydroxy, comprenant la réaction d'un sulfure de formule V :



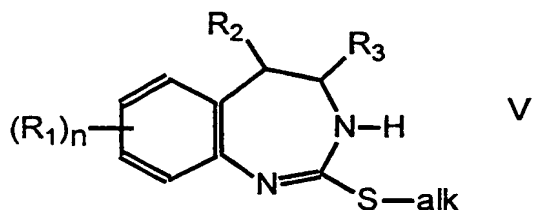
15

dans laquelle n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis à la revendication 1, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>-, et alk représente (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, avec un dérivé protégé de la cétone de formule VI :



dans lequel le groupe carbonyle est protégé par un groupement protecteur labile en milieu acide, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> étant tels que définis à la revendication 1, puis le traitement par un acide du composé résultant.

16. Procédé pour la préparation de composés de formule I selon la  
25 revendication 1 dans laquelle X représente -NT où T n'est pas un atome d'hydrogène, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>, et R<sub>7</sub> représente hydroxy, comprenant la réaction d'un sulfure de formule V :



dans laquelle n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis à la revendication 1, et alk représente (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,

avec un dérivé de formule VIII :



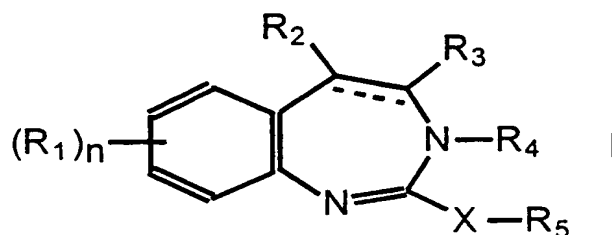
5 dans laquelle T et R<sub>6</sub> sont tels que définis à la revendication 1 et Y est un groupe partant, à une température comprise entre 50 et 150° C, de préférence à une température comprise entre 60 et 100° C.

17. Procédé selon la revendication 15 comprenant en outre la réaction du composé obtenu par mise en oeuvre du procédé de la revendication 15, avec un  
10 réactif halogéné de formule Hal-T où T représente (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle et Hal est un atome d'halogène, en présence d'une base, de façon à synthétiser le composé correspondant de formule I dans lequel T représente (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle.

18. Composition pharmaceutique contenant une quantité efficace d'au moins  
15 un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 en association avec au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

19. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter les dyslipidémies, l'athérosclérose, le diabète et ses complications.

20. Dérivé de benzodiazépine de formule I :



25

dans laquelle

les pointillés indiquent la présence éventuelle d'une double liaison ;

R<sub>1</sub> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alcoxy  
30 éventuellement halogéné, halogène, nitro, hydroxy ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle (éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, halogène, nitro ou hydroxy) ;

n représente 0, 1, 2, 3 ou 4 ;

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre hydrogène ; (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle éventuellement halogéné ; (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alcoxy ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; hétéroaryle ; hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy ; (C<sub>6</sub>-  
5 C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; hétéroaryloxy ; ou hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; dans  
lesquels hétéroaryle représente un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons  
présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et  
S, et, dans lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont  
éventuellement substituées par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement  
10 halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, nitro et hydroxy ;

R<sub>4</sub> représente hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle, ledit groupe  
aryle étant éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement  
halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, nitro ou hydroxy ;

X représente S, O ou -NT où T représente un atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-  
15 C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arylcarbonyl ;

R<sub>5</sub> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ; hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalcényle-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;  
isoxazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; un groupe -  
CH<sub>2</sub>-CR<sub>a</sub>=CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub> dans lequel R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> et R<sub>c</sub> sont indépendamment choisis parmi  
20 (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)alcényle, hydrogène et (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle ; un groupe -CH<sub>2</sub>-  
CO-Z où Z représente (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxycarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle éventuellement condensé à un hétérocycle aromatique  
ou insaturé de 5 à 7 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes  
endocycliques choisis parmi O, N et S ; ou hétéroaryle de 5 à 7 chaînons  
25 présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et  
S ; les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux étant éventuellement  
substituées par halogène, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, nitro, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxyphosphoryl(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle (éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle  
30 éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, nitro ou  
hydroxy) ;

ou bien  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble le groupe  $-CR_6=CR_7-$  dans lequel  $CR_6$  est relié à X et dans lequel :

$R_6$  représente un atome d'hydrogène ;  $(C_1-C_{18})$ alkyle ;  $(C_3-C_8)$ cycloalkyle ;  $(C_6-C_{10})$ aryle ; carboxy- $(C_1-C_6)$ alkyle ;  $(C_1-C_6)$ alcoxy-carbonyl-  
5  $(C_1-C_6)$ alkyle ; hétéroaryle ;  $(C_1-C_6)$ aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle ; et hétéroaryl- $(C_1-C_6)$ alkyle ; dans lesquels hétéroaryle représente un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S et dans lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_1-C_6)$ alcoxy, hydroxy, nitro,  
10 halogène ou di $(C_1-C_6)$ alcoxyphosphoryl $(C_1-C_6)$ alkyle ;

$R_7$  représente un atome d'hydrogène ; hydroxy ; di $(C_1-C_6)$ alkylamino $(C_1-C_6)$ alkyle ;  $(C_1-C_{18})$ alkyle ; carboxy ;  $(C_1-C_6)$ alcoxycarbonyl ;  $(C_6-C_{10})$ aryle ; hétéroaryle ;  $(C_6-C_{10})$ aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou hétéroaryl- $(C_1-C_6)$ alkyle ; dans  
15 lesquels hétéroaryle représente un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S et dans lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par halogène, hydroxy,  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement halogéné,  $(C_1-C_6)$ alcoxy éventuellement halogéné, carboxy,  $(C_1-C_6)$ alcoxycarbonyl, nitro, di $(C_1-C_6)$ alcoxyphosphoryl $(C_1-C_6)$ alkyle, ou  $(C_6-C_{10})$ aryle (celui-ci étant éventuellement substitué par hydroxy, nitro,  $(C_1-C_6)$ alkyle  
20 éventuellement halogéné,  $(C_1-C_6)$ alcoxy éventuellement halogéné ou halogène) ou  $(C_6-C_{10})$ aryle condensé à un hétérocycle aromatique ou insaturé de 5 à 7 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S ;

25 ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble une chaîne alkylène en  $C_3-C_6$  éventuellement interrompue par un atome d'azote lequel est éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_6-C_{10})$ aryle ou  $(C_6-C_{10})$ aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle , (les parties aryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène, nitro, hydroxy,  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement halogéné ou  $(C_1-C_6)$ alcoxy  
30 éventuellement halogéné) ;

à l'exclusion des composés de formule I dans laquelle  $X = S$  ;  $n = 0$  ;  $R_2$  représente méthyle et  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ;  $R_4$  et  $R_5$  forment

ensemble le groupe  $-\text{CR}_6=\text{CR}_7-$  dans lequel  $\text{CR}_6$  est relié à X,  $\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  forment ensemble une chaîne  $-(\text{CH}_2)_3-$  ou  $-(\text{CH}_2)_4-$  ou bien  $\text{R}_6$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe propyle et  $\text{R}_7$  est un groupe phényle éventuellement substitué par  $-\text{OCH}_3$  ou un groupe hydroxy ;

- 5 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec des acides ou des bases.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Nat. Application No

PCT/EP 00/06230

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D243/04 A61K31/55 C07D487/04 C07D513/04 C07D401/12  
C07D405/12 C07D413/12 C07D513/14 C07D409/12  
/(C07D487/04, 243:00, 235:00), (C07D513/04, 277:00, 243:00),

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LINDA L. SETESCAK ET AL.: "4-Aryl-4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazepines .3. 2-Phenyl and 2-amino analogues as potential antihypertensive agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 27, no. 3, - 1984 pages 401-404, XP002134185 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 * compound 4j and 4n *  -/--	1,20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2000

Date of mailing of the international search report

19/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 00/06230

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 (C07D513/14, 277:00, 243:00, 221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TIMOTHY JEN ET AL.: "Amidines. 4. Synthesis of tricyclic guanidines related to 1,2,3,5-tetrahydroimidazo(2,1-b)quinazolin e, a new antihypertensive agent" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 16, no. 4, - 1973 pages 407-411, XP002134186 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 * page 408 and 410: Compound 20 *	1,20
X	US 3 780 023 A (JOHN T. SUH ET AL.) 18 December 1973 (1973-12-18) examples 5,6 --- -/--	1,20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 November 2000

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr. nat. Application No

PCT/EP 00/06230

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 540 871 A (LIPHA) 17 August 1984 (1984-08-17) * exemples 12-14, 16-18, 20, 25, 27, 28, 31, 32 and 43; the depart products having the formula of the claim 4 *	1, 20
A	----- WO 96 05188 A (THE WELLCOME FOUNDATION LTD.) 22 February 1996 (1996-02-22) claims -----	1, 18-20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/EP 00/06230

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3780023	A	18-12-1973	NONE	
FR 2540871	A	17-08-1984	CA 1213585 A	04-11-1986
			EP 0117794 A	05-09-1984
			ES 529728 D	01-11-1984
			ES 8500915 A	01-02-1985
			JP 59155373 A	04-09-1984
			US 4554273 A	19-11-1985
			ZA 8400765 A	26-09-1984
WO 9605188	A	22-02-1996	AP 720 A	08-01-1999
			AU 696073 B	03-09-1998
			AU 4426096 A	07-03-1996
			BG 62048 B	29-01-1999
			BG 101209 A	29-08-1997
			BR 9508586 A	14-07-1998
			CA 2197099 A	22-02-1996
			CZ 9700373 A	13-08-1997
			EP 0775126 A	28-05-1997
			FI 970531 A	07-02-1997
			HU 77129 A	02-03-1998
			IL 114877 A	14-07-1999
			JP 2935756 B	16-08-1999
			JP 10504035 T	14-04-1998
			NO 970585 A	07-04-1997
			NZ 290911 A	28-07-1998
			PL 318496 A	23-06-1997
			SK 17797 A	10-09-1997

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema      Internationale No  
PCT/EP 00/06230

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7    C07D243/04    A61K31/55    C07D487/04    C07D513/04    C07D401/12  
C07D405/12    C07D413/12    C07D513/14    C07D409/12  
/(C07D487/04, 243:00, 235:00), (C07D513/04, 277:00, 243:00),

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7    C07D    A61K    A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	LINDA L. SETESCAK ET AL.: "4-Aryl-4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazepines .3. 2-Phenyl and 2-amino analogues as potential antihypertensive agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 27, no. 3, - 1984 pages 401-404, XP002134185 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 * composés 4j et 4n * --- -/--	1,20

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cite pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19/12/2000

Norm et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema Internationale No  
PCT/EP 00/06230

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 (C07D513/14, 277:00, 243:00, 221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	TIMOTHY JEN ET AL.: "Amidines. 4. Synthesis of tricyclic guanidines related to 1,2,3,5-tetrahydroimidazo(2,1-b)quinazolin e, a new antihypertensive agent" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 16, no. 4, - 1973 pages 407-411, XP002134186 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 * page 408 et 410: composé 20 *	1, 20
X	US 3 780 023 A (JOHN T. SUH ET AL.) 18 décembre 1973 (1973-12-18) exemples 5,6 --- -/--	1, 20

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Van Bijlen, H

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dema. Internationale No

PCT/EP 00/06230

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 540 871 A (LIPHA) 17 août 1984 (1984-08-17) * exemples 12-14, 16-18, 20, 25, 27, 28, 31, 32 et 43; les produits de départ ayant la formule de la revendication 4 *	1, 20
A	WO 96 05188 A (THE WELLCOME FOUNDATION LTD.) 22 février 1996 (1996-02-22) revendications	1, 18-20

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dema. Internationale No

PCT/EP 00/06230

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 3780023 A	18-12-1973	AUCUN	
FR 2540871 A	17-08-1984	CA 1213585 A	04-11-1986
		EP 0117794 A	05-09-1984
		ES 529728 D	01-11-1984
		ES 8500915 A	01-02-1985
		JP 59155373 A	04-09-1984
		US 4554273 A	19-11-1985
		ZA 8400765 A	26-09-1984
WO 9605188 A	22-02-1996	AP 720 A	08-01-1999
		AU 696073 B	03-09-1998
		AU 4426096 A	07-03-1996
		BG 62048 B	29-01-1999
		BG 101209 A	29-08-1997
		BR 9508586 A	14-07-1998
		CA 2197099 A	22-02-1996
		CZ 9700373 A	13-08-1997
		EP 0775126 A	28-05-1997
		FI 970531 A	07-02-1997
		HU 77129 A	02-03-1998
		IL 114877 A	14-07-1999
		JP 2935756 B	16-08-1999
		JP 10504035 T	14-04-1998
		NO 970585 A	07-04-1997
		NZ 290911 A	28-07-1998
		PL 318496 A	23-06-1997
		SK 17797 A	10-09-1997